

UNIVERZITA KARLOVA
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI
KRÁLOVÉ

Katedra farmaceutické technologie



**Hodnocení vlastností granulátů a tablet
připravených ze škrobů**

**Evaluation of the properties of granules and
tablets prepared from starch**

Rigorózní práce

Vedoucí rigorózní práce:

Doc. PharmDr. Zdeňka Šklubalová, Ph.D.

Vypracovala:

Mgr. Zuzana Skořepová

Hradec Králové 2017

„Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány. Práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.“

V Hradci Králové dne:

.....

Mgr. Zuzana Skořepová

„Na tomto místě bych ráda poděkovala Doc. PharmDr. Zdeňce Šklubalové, Ph.D. za cenné rady a připomínky při vypracování mé rigorózní práce. Dále děkuji Ing. Haně Hurychové, Mgr. Janu Stonišovi a Lence Svobodové za pomoc při zrealizování experimentální části. Poděkování patří i celé mé rodině za podporu při studiu, trpělivost a tvorbu potřebného zázemí.“

Obsah

Obsah	4
1. Abstrakt	6
2. Abstract	7
3. Zadání	8
4. Použité symboly a zkratky	9
5. Úvod	10
6. Teoretická část.....	11
6.1. Fyzikální vlastnosti škrobu	11
6.2. Chemické vlastnosti škrobu	13
6.3. Využití škrobu ve farmaceutické technologii	17
6.4. Granulace	19
6.4.1. Suchá granulace	20
6.4.2. Vlhká granulace	20
6.4.3. Fluidní granulace	21
6.4.4. Tavná granulace	22
6.4.5. Rozprašovací granulace	23
7. Experimentální část	24
7.1. Použité suroviny	24
7.2. Použité přístroje	25
7.3. Použité metody.....	26
7.3.1. Fluidní granulace	26
7.3.2. Ztráta sušením	26
7.3.3. Sítová analýza.....	26

7.3.4.	Rychlost sypání	27
7.3.5.	Stanovení sypné hustoty ve volumetru.....	27
7.3.6.	Stanovení setřesné hustoty	27
7.3.7.	Stanovení sypného úhlu.....	28
7.3.8.	Plynová pyknometrie.....	29
7.3.9.	Porozita.....	29
7.3.10.	Příprava tabletoviny a tablet.....	29
7.3.11.	Pevnost tablet	30
7.3.12.	Rozpad tablet.....	30
8.	Výsledky.....	31
9.	Diskuse	43
9.1.	<i>Hodnocení sypných vlastností</i>	<i>43</i>
9.2.	<i>Hodnocení vlastností tablet</i>	<i>46</i>
10.	Závěry.....	48
11.	Použitá literatura.....	50

1. Abstrakt

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra: Farmaceutická technologie

Školitel: Doc. PharmDr. Zdeňka Šklubalová, Ph.D.

Posluchač: Mgr. Zuzana Skořepová

Název rigorózní práce: Hodnocení vlastností granulátů a tablet připravených ze škrobů

V této rigorózní práci byly studovány sypné vlastnosti granulátů připravených z bramborového a kukuřičného škrobu s využitím dvou druhů rozvolňovadel (kroskarmelosa, sodná sůl glykolátu škrobu) metodou fluidní granulace. Byla určena distribuce velikosti částic, sypná a setřesná hustota a rychlost sypání granulátů a jejich porozita plynovou pyknometrií. Po přidavku stearanu hořečnatého (0,5 %) byly lisovány tablety a hodnocena jejich pevnost a doba rozpadu. Byl prokázán významný vliv ($p \leq 0,01$) typu škrobu a rozvolňovadla na rozpad tablet, zatímco pevnost tablet byla významně ($p \leq 0,01$) ovlivněna pouze typem rozvolňovadla. Nejlepší sypné vlastnosti a nejkratší doba rozpadu byly zjištěny u granulátu připraveného z bramborového škrobu v kombinaci s kroskarmelosou.

2. Abstract

Charles University, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department of:	Pharmaceutical Technology
Consultant:	Doc. PharmDr. Zdeňka Šklubalová, Ph.D.
Student:	Mgr. Zuzana Skořepová
Title of Thesis:	Evaluation of the properties of granules and tablets prepared from starch

In this thesis, the flow properties of granules prepared from potato and/or corn starch respectively, using two types of disintegrants (croscarmellose or sodium starch glycolate) by fluid bed granulation were studied. The particle size distribution, the bulk and tapped density and flow rate of granules and their porosity by gas pycnometer were determined. After the addition of magnesium stearate (0,5 %) the tablets were compressed and their strength and disintegration time were evaluated. The significant effect of type of starch and disintegrants for the disintegration time was proved ($p \leq 0,01$); the strength of tablets was significantly ($p \leq 0,01$) influenced by only type of disintegrant. The best bulk properties and the shortest disintegration time were observed for the granules made from potato starch in combination with croscarmellose.

3. Zadání

V této rigorózní práci budou studovány vlastnosti granulátů připravených metodou fluidní granulace. Cílem teoretické části je zpracovat informace o metodě fluidní granulace a faktorech, které ji ovlivňují a vlastnostech škrobů a jejich využití ve farmaceutické technologii.

Experimentální část bude zaměřena na porovnání sypných vlastností granulátů připravených z bramborového a kukuřičného škrobu a vlastností tablet získaných z těchto granulátů. Bude sledován vlivu druhu škrobu a typu rozvolňovadla. Kromě standardních lékopisných postupů bude využita i heliová pyknometrie pro stanovení hustoty částic granulátu a porozity. U tablet bude hodnocena doba rozpadu a pevnost.

4. Použité symboly a zkratky

Symbol	Jednotka	Význam
PS		bramborový škrob
CS		kukuřičný škrob
CCMC		kroskarmelosa
SSG		sodná sůl glykolátu škrobu
ANOVA		analýza rozptylu
AOR	(°)	úhel nasypání
CI	(%)	index stlačitelnosti
ČL		český lékopis
D	(g/ml)	hustota pevných částic (heliový pyknometr)
d_b	(g/ml)	sypná hustota určena ve volumetru
d_c	(g/ml)	sypná hustota určena v odměrném válci
d_t	(g/ml)	setřesná hustota
D	(mm)	průměr otvoru násypky
E	(%)	porozita
F	bezrozměrná	hodnota Fischerova rozdělení
F	(N)	destrukční síla
H	(cm)	výška kužele, tablet
HR	bezrozměrná	Hausnerův poměr
M	(g)	hmotnost
MS	bezrozměrná	průměrný čtverec rozdílu dat od celkového průměru
P	(MPa)	pevnost tablet v tahu
Q	(g/s)	rychlost sypání
SD	bezrozměrná	směrodatná odchylka
SS	bezrozměrná	součet čtverců
V₀	(ml)	počáteční sypný objem
V_{100, 500, 1250}	(ml)	objem po příslušném počtu sklepnutí
x₅₀	(mm)	medián velikosti částic

5. Úvod

Orodispergovatelné tablety jsou inovativní pevná perorální léková forma, která se po vložení do úst rychle disperguje ještě před jejich spolknutím.¹ Proto se tyto tablety používají u pacientů s polykacími obtížemi, hlavně u dětí a seniorů.

Po kontaktu s kapalinou (slinami) tableta rychle destruuje (dle Českého lékopisu je požadavek do 3 minut) na částice menší než 2 mm a dochází k rychlému rozpouštění, uvolňování léčivých látek z tablet a jejich absorpci. Předpokladem je použití vhodného rozvolňovadla, které se často označuje jako superrozvolňovadlo (*superdisintegrant*).² Používají se nejčastěji látky, které bobtnají nebo uvolňují plyny.³

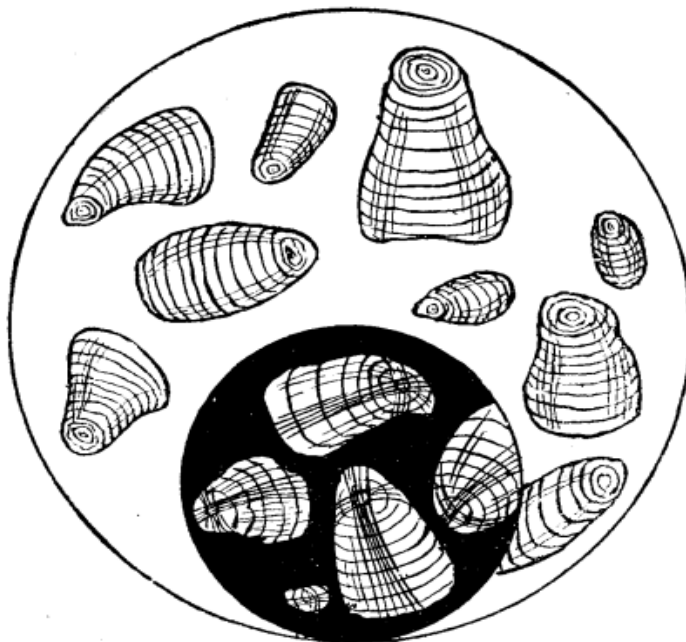
6. Teoretická část

6.1. Fyzikální vlastnosti škrobu

Škrob patří fyziologicky, hospodářsky a technologicky mezi nejdůležitější polysacharidy. Vzniká jako konečný produkt fotosyntézy v chloroplastech listů zelených rostlin, kde je degradován na rozpustné sacharidy. Z nich je poté v zásobních orgánech rostlin (v oddencích, plodech, hlízách, listech a stoncích) syntetizován škrob, který se ukládá ve formě škrobových zrn. Škrob je tedy rezervní látka, která tvoří zásobu energie v živých systémech.⁴

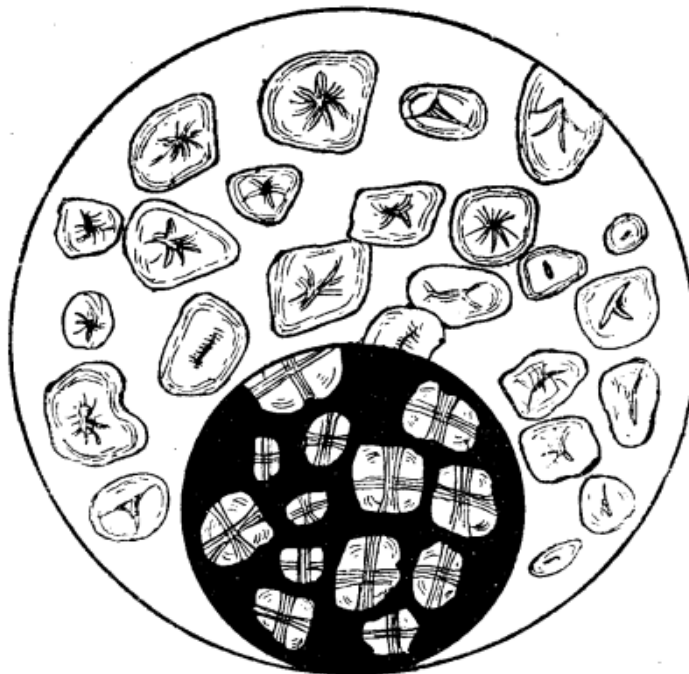
Škrob je bílá až slabě nažloutlá hygroskopická látka bez chuti a zápachu, jejíž vlhkost je závislá na relativní vlhkosti okolního prostředí. Jednotlivé druhy škrobů se rozlišují podle tvaru, způsobu vrstvení a velikosti.⁵

Bramborový škrob má zrna oválného, vejčitého až lasturovitého tvaru se zřetelným rýhováním a s excentricky uloženým jádrem v užším konci. Tato zrna jsou dobře rozpoznatelná, velikost největších zrn se pohybuje mezi 70-100 μm , nejmenší pak mohou být jen 5 μm velká.



Obr. 1: Zrna bramborového škrobu⁶

Kukuřičný škrob má zrna hranatá, polyedrická nebo nepravidelně kulovitá s velikostí mezi 5-25 μm s hvězdicovitě rozeklanou dutinou bez zřetelného vrstvení s ostře odstíněným jádrem.⁷

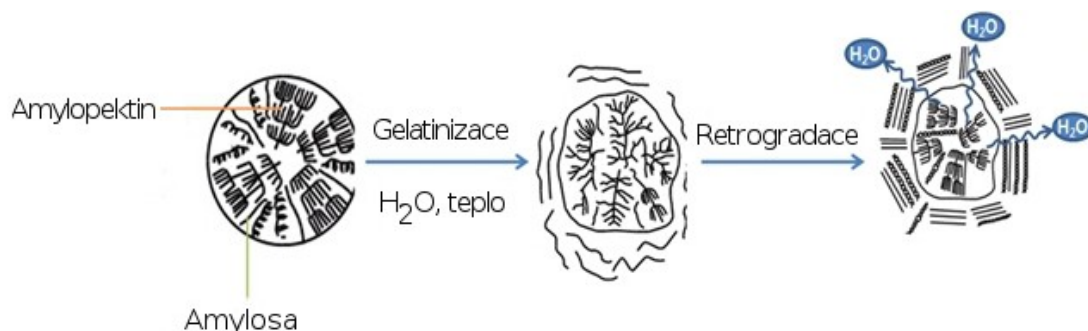


Obr. 2: Zrna kukuřičného škrobu⁶

Škrobová zrna jsou nerozpustná ve studené vodě, a proto vytváří suspenzi. Za normálních podmínek škroby přijmou kolem 12-14 % vody. Studená voda může proniknout do amorfních částí škrobových zrn. Tímto způsobem škrob nabere až 30 % vody bez změn velikosti a tvaru částic. Charakter zrn se mění až při teplotě, kdy je molekulám dodána dostatečná energie k přerušení vodíkových vazeb, které vedou k jeho bobtnání. Teplota, při které dochází k bobtnání zrn, závisí na druhu škrobu, u kukuřičného škrobu se pohybuje mezi 62-70 °C, u bramborového mezi 58-66 °C.⁸ Při dalším zahřívání dochází ke gelovatění (gelatinizace), při kterém se nevratně mění škrobová zrna.

Během bobtnání škrob přijme velké množství vody, která proniká do prostoru mezi polysacharidovými řetězci škrobu a tím se naruší struktura zrna. Pokud se vazby mezi molekulami škrobu zcela rozruší, (např. při teplotách varu, při třepání a intenzivním míchání) dojde ke zvětšení jeho objemu a vzniká tekutý škrobový maz. Obsah zrn se v něm vylíje do prostředí, důsledkem čehož molekuly volně rotují a zvyšuje se jeho viskozita. Ochlazením škrobového roztoku viskozita opět roste,

obnovují se vodíkové vazby mezi amylosou a amylopektinem a vzniká gel. Struktura gelu se mění, protože se vytvoří další vodíkové můstky. Síť řetězců polysacharidů je hustší, má vyšší pevnost, dochází ke ztrátě viskozity, vytlačí se část vody původně zachycené v gelu a vzniká dvoufázový systém pevná látka - kapalina. Postupný přechod škrobové disperze do pevné fáze s tvorbou ve vodě nerozpustné sraženiny se nazývá retrogradace. Tímto dějem (viz obr. č. 3) dochází ke snížení stravitelnosti škrobu.^{8,9}



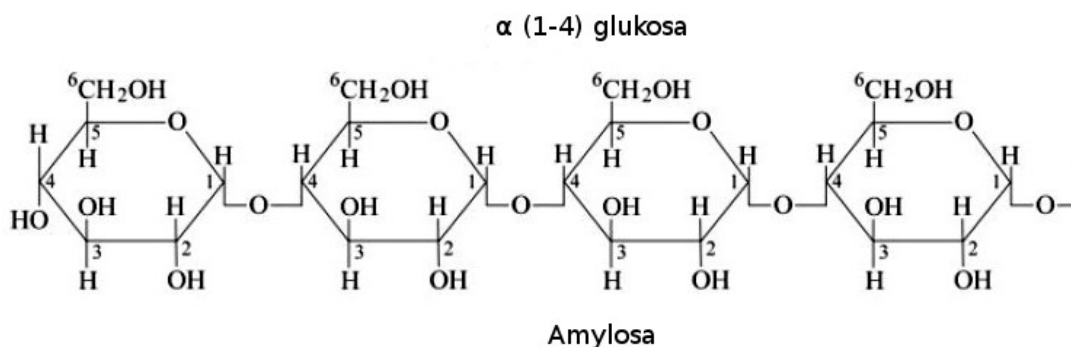
Obr. 3: Znázornění změn škrobu během gelatinizace a retrogradace¹⁰

6.2. Chemické vlastnosti škrobu

Základní stavební složkou škrobu je glukosa. Skládá se ze směsi dvou polysacharidů, amylosy a amylopektinu. Obě frakce se díky různé struktuře liší svými chemickými a fyzikálními vlastnostmi. Škrobová zrna jsou složená z krystalické a amorfnní části, kde krystalická část je spojená s amylopektinem a amorfnní část především s amylosou. Většina škrobů obsahuje podstatně více amylopektinu (80 – 85 %) než amylosy. Škrob je polymerem, který je tvořen D-glukopyranosovými jednotkami, které jsou spojeny glykosidickými vazbami. Základní jednotkou u obou polysacharidů je D-glukopyranosa.¹¹

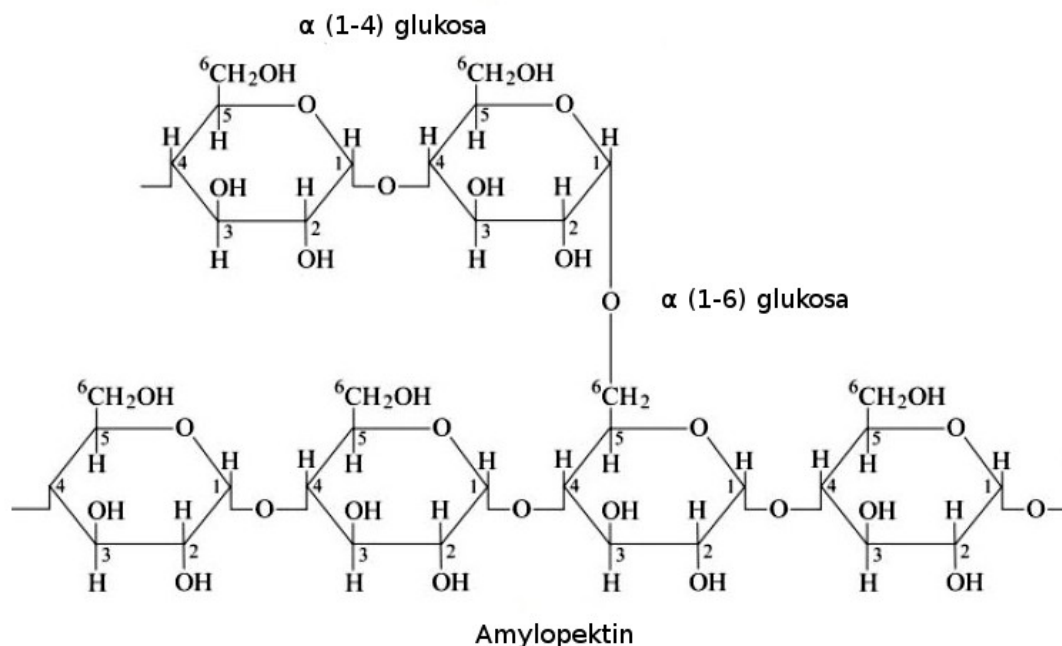
Amylosa je rozpustná v horké vodě, v níž vytváří čirý, málo viskózní roztok, který při zvýšené teplotě nemazovatí. Retrogradací se po čase z roztoků vylučuje. V přírodě se nevyskytuje v čisté formě, ale vždy s určitým množstvím amylopektinu. S roztokem jódu v jodidu se amylosa barví modře. V molekule amylosy tvoří glukosové jednotky lineární řetězec, v němž jsou spojeny α (1-4) glykosidickou vazbou (viz obr. č. 4). Řetězec vytváří pravděpodobně vlivem vodíkových vazeb šroubovici (struktura helixu), která se na různých místech ohýbá a může na některých

místech vytvářet i smyčky. Amylosa se štěpí kyselou hydrolyzou přes maltosu na D-glukosu a působením enzymů amyláz se z ní odštěpují maltosové jednotky. Molekulová hmotnost amylosy klesá a vznikají nízkomolekulární dextriny. Tím klesá i schopnost tvořit s jódem barevný komplex.¹²



Obr. 4: Znázornění amylosy¹³

Amylopektin je ve studené vodě nerozpustný, v teplé vodě bobtná, rosolovává a tvoří viskózní koloidní roztok. Základní stavební jednotkou je maltosa. V molekule amylopektinu jsou D-glukopyranosové jednotky vázány α (1-4) vazbami. U 4 – 5 % molekul se vyskytuje také α (1-6) vazba (viz obr. č. 5), která způsobuje větvení a její základní stavební jednotkou je isomaltosa. Větvení není pravidelné a větve mohou být i dále rozvětveny. Jedna koncová skupina připadá na 20 až 25 D-glukosových jednotek a celková molekulová hmotnost je velmi proměnlivá a pohybuje se mezi 10 a 200 milióny. Amylopektin obsahuje také malé množství estericky vázané kyseliny fosforečné (asi 0,18 %). Jódem se barví amylopektin fialově až nahnědle fialově.⁵

Obr. 5: Znáznornění amylopektinu¹³

Suchý škrob je stabilní, jestliže je chráněn od vysoké vlhkosti. Měl by být proto skladován ve vzduchotěsném kontejneru na suchém a chladném místě. Je považován za chemicky a mikrobiologicky inertní za běžných skladovacích podmínek. Škrobový roztok je jinak fyzikálně nestabilní a náchylný na mikroorganismy, proto by měl být vždy nově připraven před každým použitím pro vlhkou granulaci.¹⁴

Použití nativních škrobů jako pomocných látek v přímém lisování není vhodné, i přesto že mají dobré lisovací vlastnosti. Díky jejich špatným tokovým vlastnostem a vysoké citlivosti na mazadla snižují pevnost tablet a jsou i možnou příčinou víčkování.¹⁵ Tato vysoká citlivost škrobů na mazadla je důsledkem působení plastické deformace při lisování, která závisí na velikosti tvaru a distribuci velikosti částic.

Lisovatelnost škrobů také závisí na rovnovážné vlhkosti, která je dána aktuální relativní vlhkostí vzduchu, za které jsou skladovány. Maximální pevnost tablet se dosahuje při 60 – 70 % relativní vlhkosti vzduchu a při rovnovážné vlhkosti škrobu okolo 10 %.¹⁶ Pro zlepšení tokových vlastností je vhodné mísení granulovaného škrobu se stearanem hořečnatým a pro dosažení homogenity tabletoviny je důležité najít optimální dobu mísení na určitém zařízení. K zlepšení

funkčních vlastností škrobu, jako je velikost částic, distribuce velikosti částic, tvar, hygroskopicitu, rozpustnost, lisovatelnost a stabilita, dochází při jeho gelatinizaci nebo granulaci.¹⁵

Pregelatinizace způsobuje přeskupení intra/intermolekulárních vodíkových vazeb mezi vodou a škrobovými molekulami, což má za následek narušení molekulárních uspořádání uvnitř granule.¹⁵ Z granulí se během předbobtnání vysráží amylosa a uvolní amylopektin, který je zodpovědný za bobtnání. Většinou předbobtnalé škroby obsahují 5 % volné amylosy, 15 % volného amylopektinu a 80 % nemodifikovaného škobu. Volná amylosa zlepšuje jeho pojivové vlastnosti a nemodifikovaný škrob působí na jeho rozvolňovací schopnosti.¹⁷

Předbobtnalý škrob je tedy škrob, který byl chemicky nebo mechanicky zpracován tak, aby došlo k prasknutí všech nebo jen části škrobových zrn. Rozpustnost ve vodě je dána stupněm předbobtnání, přičemž nemodifikovaný škrob je ve vodě nerozpustný. Částečně předbobtnalý škrob získává lepší tokové a lisovací vlastnosti, kterých se využívá v přímém lisování. Plně předbobtnalý škrob je rozpustný ve studené vodě a může být používán při vlhké granulaci. V současné době je na trhu nejrozšířenějším pregelatinizovaným škrobem Starch 1500.¹⁷

Typické vlastnosti škrobu:¹⁴

- pH: 4,0 – 8,0
- sypná hustota: 0,45 – 0,82 g/cm³
- setřesná hustota: 0,69 – 0,90 g/cm³
- pravá hustota: 1,478 g/cm³
- teplota gelatinizace: 59 – 71 °C
- specifický povrch (povrchová plocha): 0,40 – 0,54 m²/g
- distribuce velikosti částic: střední průměr částic 5 – 46 μm
- obsah vlhkosti: 12 – 18 %
- rozpustnost: prakticky nerozpustný ve studeném ethanolu (96%) a studené vodě, ve vodě při 37 °C nabobtná okamžitě o 5 – 10 %

6.3. Využití škrobu ve farmaceutické technologii

Škroby jsou v lékových formách velmi často používanými pomocnými látkami. Využívají se hlavně u tuhých lékových forem, především tablet, kde mohou plnit funkci plniva, rozvolňovadla, pojiva, klouzadla, mazadla, antiadheziva nebo hygroskopické látky.¹⁴

Samotné složky škrobu nenašly ve farmaceutické technologii široké uplatnění. Amylopektin je díky menší citlivosti na vlhkost a schopnosti netvořit hrudky vhodným zásypovým základem například pro antibiotika. Jeho estery s kyselinou stearovou, olejovou aj. se používají k ochraně pokožky. Amylosa byla testována jako plnivo, rozvolňovadlo, kluzná látka a suché pojivo při výrobě tablet, ale její použití se osvědčilo pouze k překrytí hořké chuti některých léčivých látek.

Molekuly škrobu jsou schopny vytvářet různé krystalové modifikace, které se liší fyzikálně-chemickými vlastnostmi.¹⁸ Jedním z nich je předbobtnalý škrob, který je chemickými nebo mechanickými procesy zpracován, aby došlo k porušení všech nebo jen části zrn. Škrob, který není předbobtnalý, nelze dobře stlačit, tím se zvyšuje možnost oděru a víčkování tablet. Využití tohoto škrobu je při výrobě tablet a tobolek jako plnivo, pojivo a rozvolňovadlo. Působením hydroxidu sodného a kyseliny monochloroctové na škrob vzniká sodná sůl karboxymethylškrobu. Je široce využívána jako rozvolňovadlo pro tablety a tobolky. Rozpad spočívá v rychlém nasátí vody, po kterém následuje rychlé bobtnání. Používá se i v tabletách

s řízeným uvolňováním léčiv.^{14,18} Další modifikací škrobu je hydroxyethylškrob, který vzniká hydroxyethylací etylenoxidu. Našel uplatnění jako pojivo, viskozifiant a jako náhražka plazmy, v níž jsou používány sloučeniny o molekulové hmotnosti 40 000 - 450 000. Tyto makromolekuly jsou v organismu enzymaticky štěpeny.¹⁹ Hydrolýzou škrobů jsou vyráběny dextriny, které se používají jako plnivo u tablet a tobolek, pojivo pro granulaci tablet a jako složka cukerného obalu.

Díky své inertnosti s léčivý se škroby využívají i ve funkci plniva při plnění tobolek pro dosažení potřebného objemu léčivé látky, nebo pro usnadnění mísení pro přípravu standardizovaných triturací barviv nebo účinných léčivých látek. Jako plnivo se škrob používá také ve funkci pomocné látky při výrobě tablet metodou vlhké granulace. Samotný škrob se ve funkci plniva prakticky neuplatňuje, většinou bývá používán ve směsi s jinými plnivy, např. s laktosou, kdy vykazuje dobrou lisovatelnost.

Všechny škroby se vyznačují schopností absorbovat vodu (popř. oleje, barviva), tím tvoří složky zásypů (pudrů) díky schopnosti vysušovat a vázat na sebe sekrety a kožní tuky. Při určitém obsahu vlhkosti (např. u bramborového škrobu 18 %) dosahují zrna škrobu optimální pevnosti. I přes značný obsah vlhkosti není ovlivněna stabilita léčivých látek citlivých na vlhkost.

Škrob vykonává také funkci rozvolňovadla především díky jeho bobtnavosti, která je umožněna přítomností amylopektinu. Vytváří v tabletách kapilární síť, která urychluje jejich rozpad. Voda, která je absorpčně vázána škrobem, napomáhá také při rozpadavosti tablet. Škrob jako rozvolňovadlo zvyšuje kompresibilitu a nemá negativní vliv na mechanické vlastnosti tablet. Nejvyšší účinnost mají rozvolňovadla v nižších koncentracích (2-4 %), kdy mají větší rozvolňovací efekt a mechanickou pevnost.³

6.4. Granulace

Granulace je jeden z nejdůležitějších kroků ve výrobě perorálních lékových forem. Využívá se k výrobě sypkých, tvarem a velikostí stejnorodých zrnitých shluků práškových částic látek nebo jejich směsí a pomocných látek. Granulace je definována jako proces zvětšování částic, při které se přeměňují jemné nebo hrubé částice do hustších a větších aglomerátů, které mají lepší tokové vlastnosti, lisovatelnost a uniformitu. Granule mají v závislosti na následném užití velikost typicky mezi 0,2 až 0,4 mm. Ve většině případů se granule o velikosti mezi 0,2 až 0,5 mm používají jako meziprodukt při výrobě tablet, větší pak jako vlastní léková forma.²⁰

Zvětšování velikosti částic je ve farmaceutickém průmyslu často využívanou činností k zlepšení jejich vlastností. Zvětšení částic obvykle vede k zúžení distribuce velikosti částic, kdy se snižuje sypná hustota partikulárního materiálu, čímž se usnadní tabletování a odměřování jednotek. Vytvořením granulátu selepší tokové vlastnosti materiálu a omezí se jeho prašnost. Nezbytné pro zvětšení částic je jejich spojování (aglomerace), které je možné díky přitažlivým silám mezi částicemi.²⁰

Jak již bylo zmíněno, mezi přínosy granulovaného produktu patří: ²¹

- omezení prašnosti při granulaci s přídavkem vlhčiva
- zlepšení tokových vlastností
- zlepšení lisovatelnosti
- zlepšení vzhledu finálního produktu
- obsahová stejnoměrnost
- lepší dávkovatelnost
- dobrá rozpustnost

Granulační postupy

Před vlastním lisováním tablet lze granulát zpracovat suchou, vlhkou nebo fluidní granulací. Méně obvyklé jsou granulace tavením a rozprašovací granulace.²²

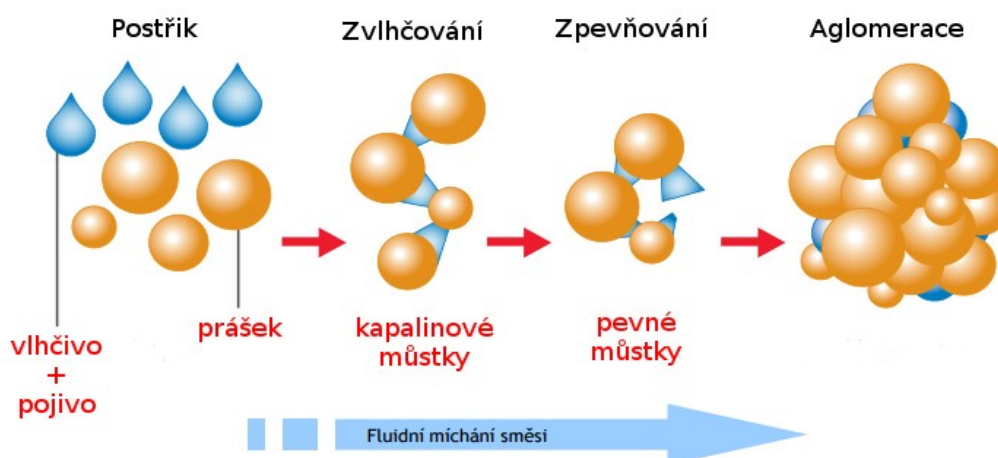
6.4.1. Suchá granulace

Metoda suché granulace je založena na shlukování primárních tuhých částic vysokým tlakem, kterým jsou částice uvedeny do těsného kontaktu. Stlačováním se získají přechodné agregáty (pás briket aj.), které jsou následně rozdrobeny na výsledný granulát. Předpokladem této metody je dostatečná plastická deformovatelnost prachové směsi, přičemž není potřeba přidání žádných pojiv a tepla na sušení. Pokud naopak materiál podléhá elastické deformaci nebo jsou vazebné síly mezi částicemi menší, je potřeba pojiva přidat.²³

Tato metoda je vhodná pro látky, které jsou citlivé na vlhkost, které degradují při zvýšených teplotách během sušení a které jsou dostatečně stlačitelné a tvárné. Jedná se o prašný proces, který vede k možné kontaminaci, ale její výhodou je jednoduchost a nízká ekonomická náročnost.²⁰

6.4.2. Vlhká granulace

Během vlhké granulace se směs pomocných a léčivých látek promíchá a zvlhčí vlhčivem nebo roztokem pojiva (vodné nebo organické rozpouštědlo) při intenzivním míchání. Tím dochází k tvorbě granulí s kapalinovými můstky. Poté se vlhké granule suší a mění se kapalinové můstky na pevné, přičemž vzniká stabilní granulát. Základní princip vlhké a fluidní granulace znázorňuje obrázek č. 6.



Obr. 6: Princip vlhké a fluidní granulace²¹

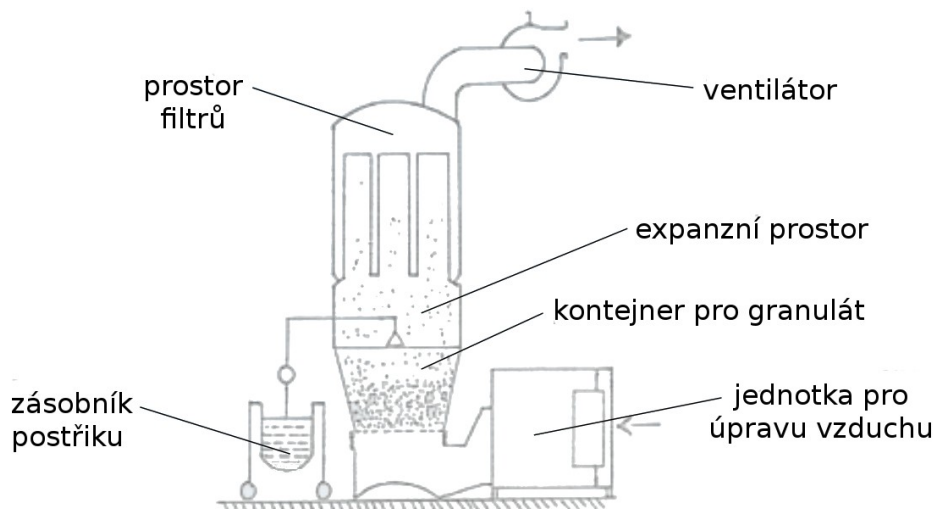
6.4.3. Fluidní granulace

Princip fluidní granulace na obrázku č. 6 je v první fázi obdobný vlhké granulaci a spočívá v unášení částic práškové látky nebo směsi proudem stlačeného vzduchu do vzosu a vytvoření fluidní vrstvy. Na vířící částice je v komoře tryskou nastříkáváno vlhčivo (voda, ethanol) nebo roztok pojiva ve vlhčivu k jejich shlukování. Součástí pracovní komory je expanzní prostor (do kterého přes filtry proudí vstupní vzduch), ve kterém se zajišťuje optimální teplota a vlhkost vstupního a výstupního vzduchu a detekce rychlosti pohybu částic. V horní části komory jsou umístěny rukávové filtry, přes které je odváděn z komory vzduch a které zabraňují unášení jemných prachových částic do ovzduší. Ohříváním chladného vzduchu je možné rychle a šetrně vysušit granulát v jednom pracovním kroku.

Získaný granulát, který je připraven fluidní granulací, je jemný, volně tekoucí a homogenní. Hotový granulát se pomocí podtlaku dostane do zásobní nádoby nebo se granulátor vyprázdní gravitačně.^{20, 21, 24}

Fluidní granulátor se skládá z několika částí (viz obrázek č. 7):

- jednotka pro úpravu vzduchu
- ventilátor
- tryska pro nástřik vlhčiva/pojiva
- zásobník postřiku
- kontejner pro granulát
- expanzní prostor
- prostor filtrů

Obr. 7: Fluidní granulátor²³

Mezi výhody fluidního granulátoru patří snížení objemu prachových částic a tím minimalizování ztrát granulovaného materiálu a snížení možnosti kontaminace. Jednotlivé kroky během fluidní granulace (mísení, vlhčení, samotná granulace a sušení) jsou součástí jednoho pracovního procesu, což zkracuje výslednou dobu granulace. Údržba zařízení je jednoduchá a její obsluha pracovně bezpečná.

Nevýhodou fluidního granulátoru je obtížné zajištění reprodukovatelnosti a náročné čištění mezi zpracováním různých produktů.

Fluidní granulátor se využívá v mnoha oborech, např. v potravinářském nebo chemickém. Ve farmaceutickém průmyslu je s výhodou používán pro výrobu meziproduktu při výrobě tablet a tobolek, k sušení prášku nebo granulí, k obalování granulí nebo vytvoření ochranného obalu pelet.²⁰

6.4.4. Tavná granulace

Tavná neboli termoplastická granulace je technika, která k aglomeraci částic využívá tavitelné pojivo, které taje při relativně nízké teplotě 50-100 °C. Tavitelná pojiva mohou být přidána do procesu granulace buď ve formě pevných částic, které jsou schopny během procesu tát, nebo ve formě roztavené kapaliny, optimálně obsahující dispergované léčivo. Teploty tání pevných pojiv mohou být dosaženy

externím zdrojem tepla nebo vznikajícím třením během vysokorychlostního míchání v procesoru.²⁵

Výběr tavných pojiv je zásadním faktorem pro výsledek celé granulace. Pojiva využívaná při této granulaci mohou být buď hydrofilní, nebo hydrofobní. Příkladem hydrofilních pojiv jsou polyethylenglykoly či poloxamery používané k přípravě lékových forem s okamžitým uvolňováním. Mezi hydrofobní pojiva řadíme mastné kyseliny, mastné alkoholy, vosky a glyceridy, které jsou vhodné u lékových forem s prodlouženým uvolňováním.²⁵

Nevýhodou této granulace je nutnost vyšší teploty během procesu, která může způsobit degradaci termolabilních léčiv.

Tavná granulace je vhodná alternativa k jiným technikám vlhké granulace, které jsou využívány pro materiály náchylné na vodu, jako jsou šumivé tablety nebo hygrokopická léčiva kvůli absenci vodného nebo organického rozpouštědla. Proces tavné granulace vylučuje fázi sušení, proto je tato metoda méně energeticky i časově náročná.²⁵

6.4.5. Rozprašovací granulace

Rozprašovací granulace se liší od ostatních tím, že prekurzor granulovaného produktu je roztok, emulze nebo suspenze místo primárních suchých prachových částic. Výchozí látka může být buď pouze léčivo, nebo směs různých pomocných látek anebo jejich komplet. Proces rozprašovací granulace zahrnuje atomizaci tekuté dávky do drobných kapek, smísení těchto kapek se zahřátým proudem vzduchu a získání suchých částic vypařováním kapaliny. Poslední fáze zahrnuje oddělení výsledného suchého produktu od proudu vzduchu, ke kterému dochází ve spodní části komory pomocí cyklonové separace nebo filtru a jeho shromáždění v komoře. Z výše uvedeného vyplývá, že se jedná o kontinuální proces, jehož výsledný produkt nevyžaduje dalšího zpracování.²⁶

7. Experimentální část

7.1. Použité suroviny

Složení granulátu **CS CCMC**

Plnivo: kukuřičný škrob (Roquette, šarže E9927) – 447 g

Rozvolňovadlo: kroskarmelosa (DSV, šarže FN000326) – 53 g

Pojivo: Povidon (BASF, šarže 9003-39-8) – 30 g

Vlhčivo: voda – 270 g

Složení granulátu **PS CCMC**

Plnivo: bramborový škrob (Škrobárny Pelhřimov a. s., šarže 1511052014) – 447 g

Rozvolňovadlo: kroskarmelosa (DSV, šarže FN000326) – 53 g

Pojivo: Povidon (BASF, šarže 9003-39-8) – 30 g

Vlhčivo: voda – 270 g

Složení granulátu **PS SSG**

Plnivo: bramborový škrob (Škrobárny Pelhřimov a. s., šarže 1511052014) – 447 g

Rozvolňovadlo: sodná sůl glykolátu škrobu (DSV, šarže FN000319) – 53 g

Pojivo: Povidon (BASF, šarže 9003-39-8) – 30 g

Vlhčivo: voda – 270 g

Složení granulátu **CS SSG**

Plnivo: kukuřičný škrob (Roquette, šarže E9927) – 447 g

Rozvolňovadlo: sodná sůl glykolátu škrobu (DSV, šarže FN000319) – 53 g

Pojivo: Povidon (BASF, šarže 9003-39-8) – 30 g

Vlhčivo: voda – 270 g

7.2. Použité přístroje

Alarm-Hygrometer testo 680-H1 (Testo, Austrálie)

Analyzátor vlhkosti XM 60 (PRECISA, Švýcarsko, d = 0,0001g)

Analytické váhy Acculab Atilon ATL-224-V (Sartorius. Německo, d = 0,0001g)

Analytické váhy Kern ABJ, (Kern, Německo, d = 0,0001g)

Analytické váhy Acculab Atilon (Sartorius, Německo, d = 0,0001g)

Analytický síťovací přístroj AS 200 basic (RETSCH, Německo)

Scott volumetr COPLEY (SOTAX, Velká Británie)

Tapped Density Tester Gmbh D-63150 (ERWEKA, Německo)

Granulate Tester Type GTB (Erweka, Německo)

Plynový pyknometr AccuPyc II 1340 (MICROMERITICS INC., USA)

Materiálový testovací stroj T1 – FRO 50 TH.A1K Zwick/Roell (Zwick GmbH & Co, Německo)

SW TestXpert v9.01 (Zwick/Roell, Německo)

Fluidní granulátor UniGlatt (Glatt GmbH Binzen, Německo)

Přístroj na stanovení doby rozpadu tablet ERWEKA ZT 301 (ERWEKA GmbH, Hausenstamm, Německo)

Přístroj pro měření pevnosti a rozměrů tablet Tablet Tester M8 (Dr. Schleuniger, Pharmatron AG, Švýcarsko)

7.3. Použité metody

7.3.1. Fluidní granulace

Do předeřátého (50 °C) fluidního granulátoru (UniGlatt) byla vložena navážka škrobu a rozvolňovadla a materiál byl uveden do vnosu proudem vzduchu (otevření klapky z 20 %). Pomocí trysky o průměru 0,8 mm (tlak 1,2 bar) byl po dobu 30 minut nastříkáván na částice škrobu 10% vodný roztok pojiva rychlostí cca 9 ml/min. Po ukončení nástřiku byl granulát ve fluidním loži sušen po dobu 10 minut při teplotě 60 °C. Po ukončení granulace se granulát nechal při teplotě místnosti volně rozložený do druhého dne.

Byly připraveny čtyři granuláty, které jsem si označila kódy podle kombinace typu použitého škrobu – bramborový škrob (PS) nebo kukuřičný škrob (CS) a typu použitého rozvolňovadla – kroskarmelosa (CCMC) nebo sodná sůl glykolátu škrobu (SSG).

7.3.2. Ztráta sušením

Pro vysušení vzorku granulátu jsem použila sušící váhy Precisa XM 60, na kterých jsem nastavila teplotu 65 °C a dobu sušení 15 minut pro granulát. Na hliníkovou misku jsem navážila vzorek s přesností 0,0001 g a vysušila. Procentuální úbytek hmotnosti vyjadřující obsah vlhkosti ve vzorku jsem zaznamenala do tabulky č. 1. Z těchto výsledků jsem vypočítala jejich průměr a směrodatnou odchylku.

7.3.3. Sítová analýza

Postupovala jsem metodou prosévání za sucha.²⁷ Použila jsem síta o velikosti: 80, 125, 200, 300, 400, 500, 630 a 710 µm. Každé síto jsem zvážila s přesností na 0,01 g. Navážila jsem si 50,0 g vzorku granulátu a nasypala na nejhrubší síto. Poté jsem nechala prosévat 5 minut při amplitudě kmitání 30. U každého síta a sběrného dna jsem opět určila hmotnost. Tyto kroky jsem opakovala do určení koncového bodu, kdy se hmotnost na každém zkušebním síti nezměnila o více než 5 % oproti předchozímu vážení.

Celkem jsem síťovou analýzu každého vzorku granulátu opakovala třikrát. Jednotlivé frakce se sesbíraly, vyjádřila jsem hmotnost m (g) frakcí a frekvenční a kumulativní četnost v % zastoupení částic v jednotlivých frakcích. Výsledky jsou uvedeny v souhrnných tabulkách č. 2-5 a obrázcích č. 8-11. Po stanovení kumulativní distribuce částic jsem určila střední rozměr x_{50} (μm) jako medián, odpovídající 50% kumulativní četnosti částic.

7.3.4. Rychlost sypání

Měřila jsem čas, za který se prosype 50,0 g vzorku přístrojem Automated powder analyser and granulate system type PTG S3. Použila jsem kónickou nerezovou násypku o velikosti 200 ml a velikosti otvoru 10 mm pro granulát. Měření jsem opakovala pětikrát pro každý vzorek a poté jsem vyjádřila rychlost sypání Q (g/s), zaznamenaná v tabulce č. 6.

7.3.5. Stanovení sypné hustoty ve volumetru

Pro měření sypné hustoty jsem použila Scottův volumetr s 1,0mm sítím. Prášek jsem nechala přetékat v nadbytku přes kazetu opatřenou čtyřmi skleněnými přepážkami do záchytné nádoby o objemu 25,00 ml. Opatrně jsem odstranila přebytek vzorku, aby nedošlo k jeho stlačení a ztrátám a zjistila jsem hmotnost granulátu. Vyjádřila jsem sypnou hustotu d_b (g/ml) podle rovnice č. 1. Pro každý vzorek jsem měření opakovala pětikrát. Výsledky jsou uvedeny v tabulce č. 7.

$$d_b = \frac{m}{V} \quad (1)$$

d_b ...sypná hustota (g/ml)

m ...hmotnost vzorku (g)

V ...objem záchytné nádoby (ml)

7.3.6. Stanovení setřesné hustoty

Navázila jsem 30,0 g každého vzorku a pomalu naplnila do 100ml odměrného válce, aby nedošlo k jeho sklepnání. Odečetla jsem sypný objem (V_0) a válec jsem umístila do přístroje. Nastavila jsem počet sklepnání 10, 100, 500 a 1250 a zapsala si odpovídající objemy V_{10} , V_{100} , V_{500} a V_{1250} . Vypočítala jsem setřesnou hustotu

d_t (g/ml) dle rovnice č. 2, kde V_{1250} je setřesný objem. Každý vzorek jsem změřila pětkrát a hodnoty jsem zaznamenala v tabulce č. 9.

$$d_t = \frac{m}{V_{1250}} \quad (2)$$

d_t ...setřesná hustota (g/ml)

m ...hmotnost naváženého vzorku (g)

V_{1250} ...objem po 1250 sklepnutích (g/ml)

Dle rovnic č. 3 a č. 4 jsem z hodnot sypných a setřesných objemů stanovila index stlačitelnosti (CI) a Hausnerův poměr (HR), které jsou shrnuty v tabulce č. 10.

$$CI = 100 \cdot \frac{V_0 - V_{1250}}{V_0} \quad (3)$$

$$HR = \frac{V_0}{V_{1250}} \quad (4)$$

CI...index stlačitelnosti (%)

HR...Hausnerův poměr

V_0 ...počáteční sypný objem (ml)

V_{1250} ...setřesný objem (ml)

7.3.7. Stanovení sypného úhlu

Ke stanovení sypného úhlu (angle of repose, AOR) jsem použila prototyp zařízení pro měření, kde jsem na základnu se záchytnou hranou o průměru 10 cm navrstvila granulát. Postupným pomalým zvedáním násypky o objemu 200 ml a průměru otvoru 10 mm jsem na základně vytvořila symetrický kužel prášku. Odečetla jsem výšku kuželu a vypočítala sypný úhel podle rovnice č. 5. Měření jsem opakovala pětkrát u každého vzorku. Výsledky jsou shrnuty v tabulce č. 11.

$$\operatorname{tg} \alpha = \frac{h}{0,5 \cdot 2r} \quad (5)$$

α ...sypný úhel (°)

h ...výška kužele (cm)

$2r$...průměr základny kužele (cm)

7.3.8. Plynová pyknometrie

Použila jsem plynový pyknometr AccuPyc II 1340 pro stanovení pravé hustoty částic, který byl před měřením vystaven dvouhodinové teplotě místnosti. Před měřením jsem za daných podmínek (pracovní a plnicí tlak 134,45 kPa, deset výplachů, deset měření) provedla kalibraci na objem měřicí cely 1 ml nejprve pomocí prázdné měřicí cely s fritou a poté s kalibračním standardem (jedna kulička o objemu 0,718551 ml). Měřený vzorek jsem vždy naplnila do vytárované měřicí cely asi centimetr pod okraj, zvážila s přesností na 0,1 mg, uzavřela fritou a umístila do pyknometru. Před spuštěním měření jsem zadala do pyknometru hmotnost vzorku pro výpočet hustoty. Po deseti cyklech výplachu následovalo deset cyklů měření objemu vzorku. Měření jsem pro vysušený granulát opakovala pětkrát, zaznamenala jsem hodnoty hustoty d (g/ml), vypočítala průměr, směrodatnou odchylku a uvedla v tabulkách č. 12-15.

7.3.9. Porozita

Ke stanovení porozity ε (%) jsem použila průměr sypné hustoty d_c (g/ml) jednotlivých granulátů určených v odměrném válci a hustotu pevných částic d (g/ml) určenou v plynovém pyknometru.²⁸ Porozitu jsem vypočítala dle rovnice č. 6 a výsledky jsem zaznamenala v tabulce č. 16.

$$\varepsilon = \left(1 - \frac{d_c}{d}\right) \cdot 100 \quad (6)$$

ε ...porozita (%)

d_c ...sypná hustota v odměrném válci (g/ml)

d ...hustota pevných částic (g/ml)

7.3.10. Příprava tabletoviny a tablet

Připravila jsem čtyři druhy tabletoviny smísením části každého granulátu s 0,5 % stearamem hořečnatým v mísící krychli. Doba mísení byla 5 minut s rychlostí otáčení 17 otáček za minutu. Z jednotlivých tabletovin jsem vylišovala na testovacím přístroji Zwick/Roell tablety o hmotnosti 0,1 g a průměru 7 mm. Při přípravě jsem použila pro každou tabletovinu jinou lisovací sílu tak, aby počáteční pevnost po lisování byla 1 MPa (PS CCMC – 10 kN, CS CCMC – 4 kN, PS SSG – 4 kN,

CS SSG – 7 kN). Z každého granulátu jsem připravila 16 tablet, které jsem použila na hodnocení jejich pevnosti a rozpadu.

7.3.11. Pevnost tablet

Po 24 hodinách po vylisování tablet jsem změřila destrukční sílu na Schleunigerově přístroji. Tabletě jsem vložila kolmo mezi čelisti přístroje. Posunem jedné čelisti k druhé došlo ke změření výšky tablety, po překlopení tablety se změřil její průměr. Poté došlo k rozdrčení tablety a změřila se její destrukční síla, která se použila pro výpočet pevnosti tablet (P) podle rovnice č. 7. Změřené vlastnosti tablet jsou shrnuty v tabulce č. 17. Pokles pevnosti tablet v závislosti na typu granulátu je zobrazeno na obrázku č. 12.

$$P = \frac{2 \cdot F}{\pi \cdot d \cdot h} \quad (7)$$

P ...pevnost tablet v tahu (MPa)

F ...destrukční síla (N)

d ...průměr tablety (mm)

h ...výška tablet (mm)

7.3.12. Rozpad tablet

Dobu rozpadu (s) jsem měřila u šesti tablet od každého typu granulátu po 24 hodinách po vylisování. Měření bylo prováděno na přístroji pro stanovení doby rozpadu tablet ERWEKA ZT 301 metodou dle lékopisu.²⁹ Test jsem prováděla v prostředí čištěné vody, temperované na $37\text{ °C} \pm 1\text{ °C}$, do níž byl ponořen košíček s šesti otvory. Měřila jsem čas do doby, kdy v trubici nezbyl žádný zbytek tablety. Závislost doby rozpadu na typu granulátu je znázorněna na obrázku č. 13.

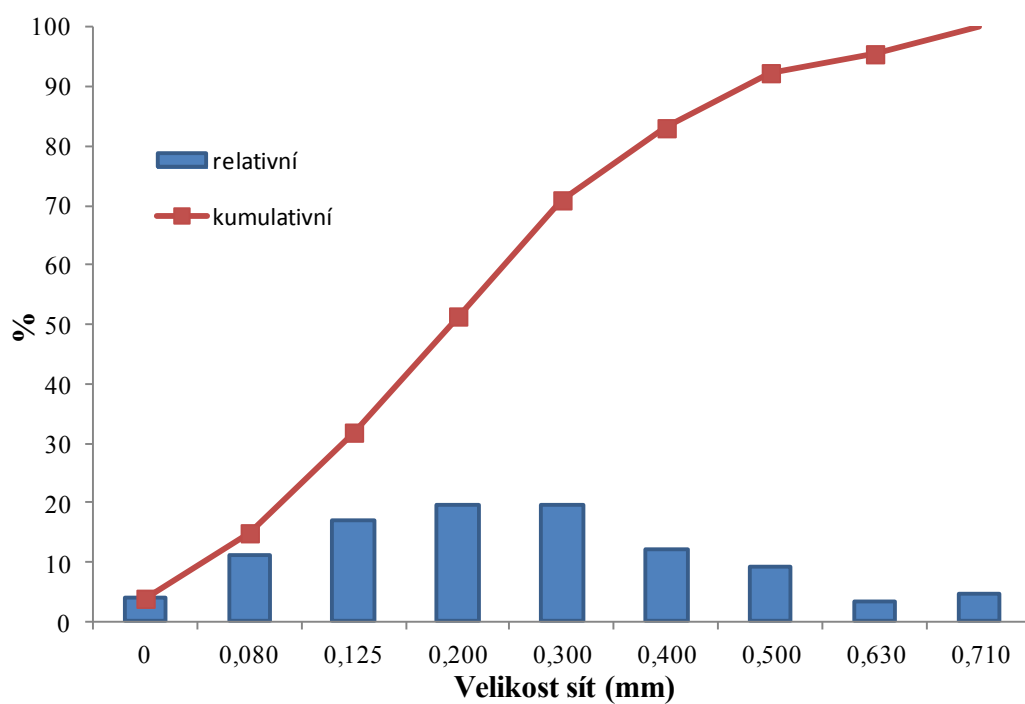
8. Výsledky

Tab. 1 Obsah vlhkosti (%) v granulátu

Granulát					průměr	SD
PS CCMC	7,20	6,90	6,89	7,41	7,10	0,2181
CS CCMC	7,54	7,46	7,73	7,48	7,55	0,1066
PS SSG	7,64	7,90	7,42	7,15	7,53	0,2763
CS SSG	8,42	8,26	8,40	8,10	8,30	0,1284

Tab. 2 Výsledky síťové analýzy PS CCMC

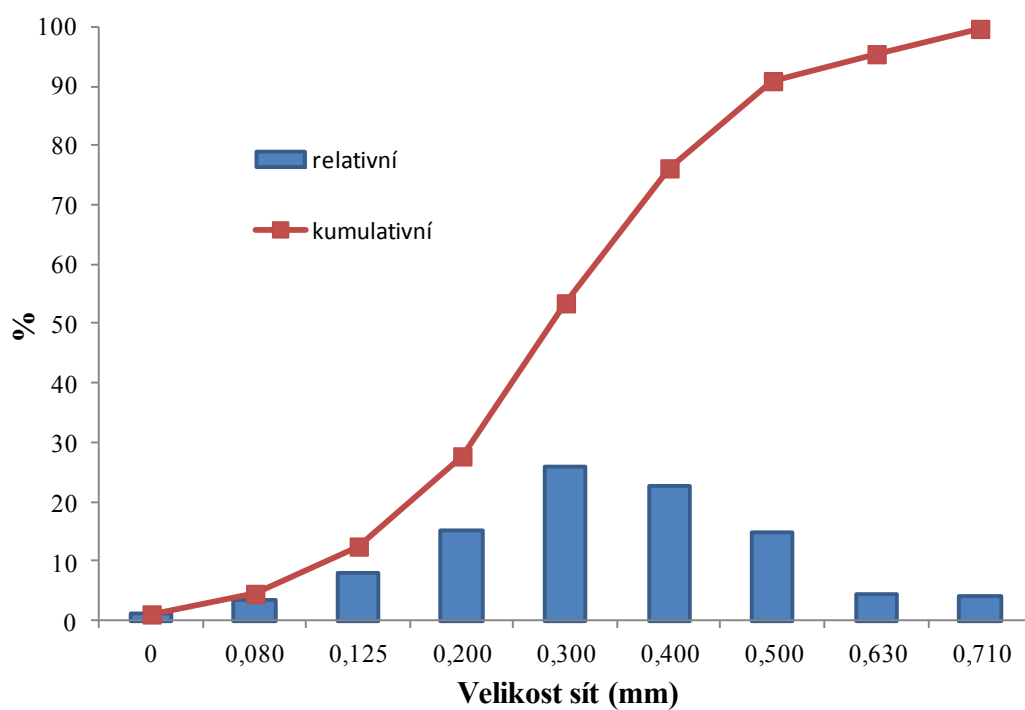
Velikost síta (mm)	1	2	3	m (g)	četnost (%)	kumulativní četnost (%)
0,710	2,18	2,52	2,03	6,73	4,48	100,05
0,630	1,57	1,72	1,51	4,80	3,19	95,57
0,500	4,47	5,25	4,20	13,92	9,27	92,38
0,400	5,99	6,11	6,15	18,25	12,15	83,11
0,300	10,13	9,78	9,42	29,33	19,52	70,96
0,200	9,55	9,78	10,05	29,38	19,56	51,4
0,125	8,63	7,90	8,93	25,46	16,95	31,84
0,080	5,31	5,04	6,22	16,57	11,03	14,89
0	2,03	1,66	2,11	5,80	3,86	3,86



Obr. 8: Distribuční a kumulativní četnosti částic na velikosti síta u PS CCMC

Tab. 3 Výsledky sítové analýzy PS SSG

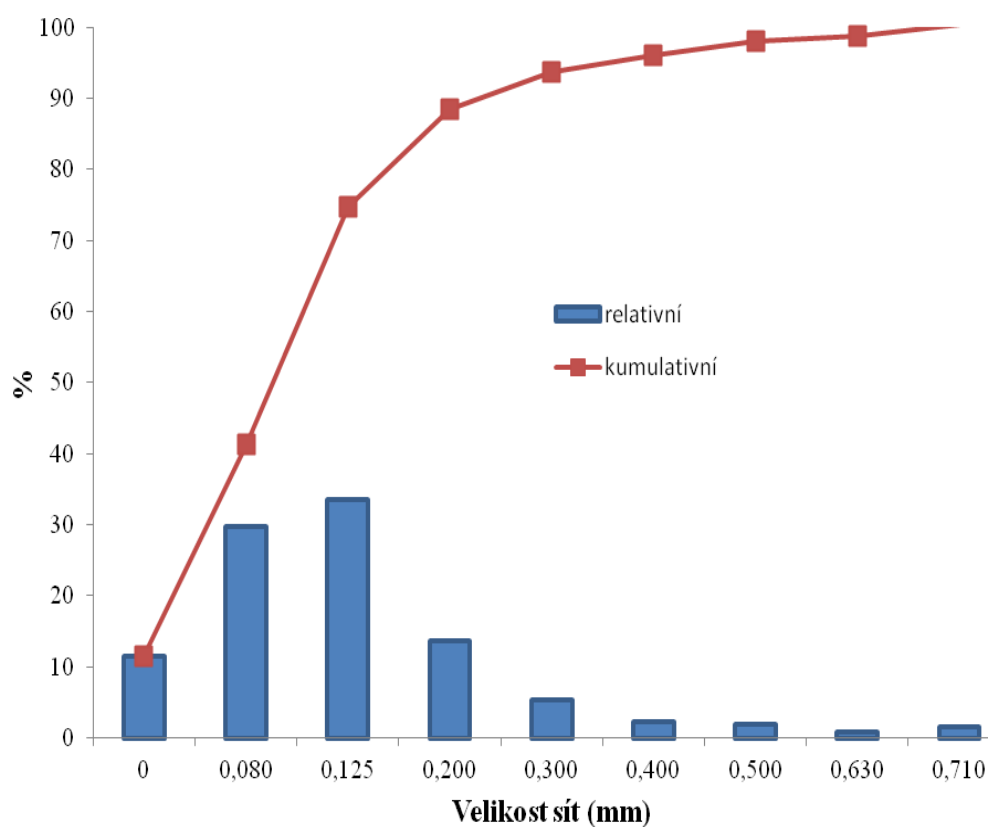
Velikost síta (mm)	1.	2.	3.	m (g)	četnost (%)	kumulativní četnost (%)
0,710	1,51	2,52	2,34	6,37	4,25	99,69
0,630	1,76	2,67	2,38	6,81	4,54	95,44
0,500	6,41	7,99	7,63	22,03	14,69	90,90
0,400	10,63	11,97	11,50	34,10	22,73	76,21
0,300	13,31	12,51	12,85	38,67	25,78	53,48
0,200	8,39	7,09	7,30	22,78	15,19	27,70
0,125	4,76	3,47	3,73	11,96	7,97	12,51
0,080	2,07	1,43	1,69	5,19	3,46	4,54
0	0,79	0,34	0,49	1,62	1,08	1,08



Obr. 9: Distribuční a kumulativní četnosti částic na velikosti síta u PS SSG

Tab. 4 Výsledky sítové analýzy CS CCMC

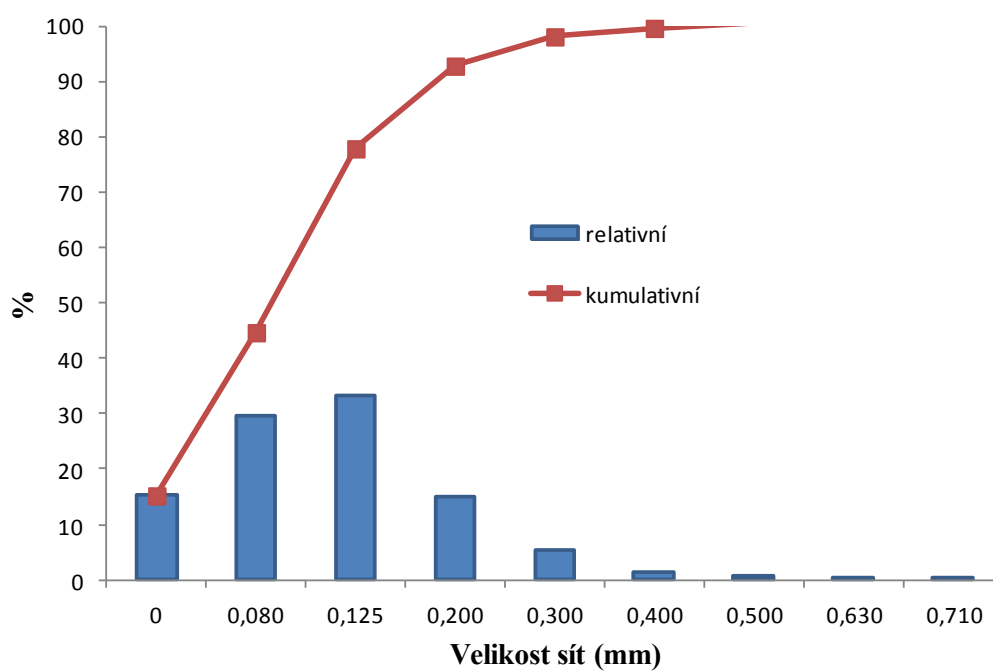
Velikost síta (mm)	1.	2.	3.	m (g)	četnost (%)	kumulativní četnost (%)
0,710	0,81	0,82	0,68	2,31	1,54	100,38
0,630	0,39	0,39	0,40	1,18	0,79	98,84
0,500	0,92	0,98	1,03	2,93	1,95	98,05
0,400	1,13	1,16	1,18	3,47	2,31	96,1
0,300	2,61	2,68	2,71	8,00	5,33	93,79
0,200	6,65	6,75	7,08	20,48	13,65	88,46
0,125	16,36	16,42	17,55	50,33	33,55	74,81
0,080	14,54	15,29	14,69	44,52	29,68	41,26
0	6,26	5,87	5,24	17,37	11,58	11,58



Obr. 10: Distribuční a kumulativní četnosti částic na velikosti síta u CS CCMC

Tab. 5 Výsledky sítové analýzy CS SSG

Velikost síta (mm)	1.	2.	3.	m (g)	četnost (%)	kumulativní četnost (%)
0,710	0,08	0,13	0,11	0,32	0,21	100,75
0,630	0,04	0,07	0,05	0,16	0,11	100,54
0,500	0,36	0,46	0,39	1,21	0,81	100,43
0,400	0,77	0,81	0,72	2,3	1,53	99,62
0,300	2,73	2,64	2,57	7,94	5,29	98,09
0,200	7,66	7,35	7,37	22,38	14,93	92,8
0,125	16,49	17,00	16,35	49,84	33,2	77,87
0,080	14,68	14,65	14,86	44,19	29,47	44,67
0	7,44	7,50	7,89	22,83	15,2	15,2



Obr. 11: Distribuční a kumulativní četnosti částic na velikosti síta CS SSG

Tab. 6 Rychlost sypání Q (g/s) granulátů otvorem násypky o průměru D (mm)

Granulát	D (mm)	Q (g/s)					průměr	SD
PS CCMC	10	4,35	4,31	4,27	4,27	4,31	4,30	0,0278
PS SSG	10	4,24	4,31	4,27	4,27	4,27	4,27	0,0231
CS CCMC	15	9,80	10,20	9,43	9,80	10,20	9,89	0,2899
CS SSG	15	13,16	13,16	12,50	13,51	12,82	13,03	0,3439

Tab. 7 Výsledky stanovení sypné hustoty d_b (g/ml) ve volumetru

Granulát	d_b (g/ml)					průměr	SD
PS CCMC	0,3837	0,3804	0,3809	0,3748	0,3810	0,3802	0,0029
CS CCMC	0,3203	0,3231	0,3204	0,3218	0,3223	0,3216	0,0011
PS SSG	0,3227	0,3222	0,3228	0,3214	0,3238	0,3226	0,0008
CS SSG	0,3446	0,3531	0,3471	0,3524	0,3486	0,3492	0,0032

Tab. 8 Výsledky stanovení sypné hustoty d_c (g/ml) v odměrném válci

Granulát	d_c (g/ml)					průměr	SD
PS CCMC	0,3571	0,3529	0,3488	0,3488	0,3571	0,3530	0,0037
CS CCMC	0,3226	0,3191	0,3191	0,3158	0,3158	0,3185	0,0025
PS SSG	0,3030	0,3030	0,3030	0,3030	0,3000	0,3024	0,0012
CS SSG	0,3448	0,3409	0,3409	0,3409	0,3448	0,3425	0,0019

Tab. 9 Výsledky stanovení setřesné hustoty d_t (g/ml) v odměrném válci

Granulát	d_t (g/ml)					průměr	SD
PS CCMC	0,4688	0,4688	0,4688	0,4615	0,4615	0,4659	0,0035
CS CCMC	0,4138	0,4167	0,4167	0,4110	0,4167	0,4150	0,0023
PS SSG	0,3704	0,3659	0,3704	0,3704	0,3704	0,3695	0,0018
CS SSG	0,4348	0,4255	0,4286	0,4225	0,4348	0,4292	0,0049

Tab. 10 Výsledky stanovení indexu stlačitelnosti CI (%) a Hausnerova poměru HR

Granulát	CI (%)					průměr
PS CCMC	23,81	24,71	25,58	24,42	22,62	24,23
CS CCMC	22,04	23,40	23,40	23,16	24,21	23,24
PS SSG	18,18	17,17	18,18	18,18	19,00	18,14
CS SSG	20,69	19,89	20,45	19,32	20,69	20,21
	HR					průměr
PS CCMC	1,31	1,33	1,34	1,32	1,29	1,32
CS CCMC	1,28	1,31	1,31	1,30	1,32	1,30
PS SSG	1,22	1,21	1,22	1,22	1,23	1,22
CS SSG	1,26	1,25	1,26	1,24	1,26	1,25

Tab. 11 Výsledky měření sypného úhlu (°)

Granulát	α (°)					průměr	SD
PS CCMC	39,3	39,0	39,2	39,1	39,3	39,19	0,11
CS CCMC	37,7	38,0	37,9	37,7	37,7	37,81	0,12
PS SSG	39,4	39,8	39,8	39,8	39,7	39,71	0,14
CS SSG	35,6	35,8	36,3	36,2	35,7	35,90	0,29

Tab. 12 Výsledky měření pravé hustoty d (g/ml) v plynovém pyknometru u granulátu PS CCMC

m (g)	0,2909	0,2802	0,2439	0,2775	0,2572
d (g/ml)	1,4995	1,4949	1,4881	1,4930	1,4948
	1,4998	1,4956	1,4892	1,4949	1,4967
	1,4970	1,4956	1,4868	1,4949	1,4927
	1,4961	1,4935	1,4888	1,4947	1,4931
	1,4975	1,4923	1,4876	1,4958	1,4923
	1,4973	1,4944	1,4860	1,4962	1,4943
	1,4982	1,4943	1,4866	1,4923	1,4925
	1,4946	1,4945	1,4867	1,4937	1,4944
	1,4945	1,4934	1,4861	1,4954	1,4927
	1,4970	1,4945	1,4843	1,4931	1,4895
průměr	1,4972	1,4943	1,4870	1,4944	1,4933
SD	0,0017	0,0010	0,0014	0,0012	0,0018

Tab. 13 Výsledky měření pravé hustoty d (g/ml) v plynovém pyknometru u granulátu CS CCMC

m (g)	0,2744	0,2746	0,2656	0,2853	0,2674
d (g/ml)	1,4909	1,4927	1,4931	1,4877	1,4943
	1,4925	1,4912	1,4933	1,4877	1,4983
	1,4889	1,4948	1,4882	1,4901	1,4961
	1,4886	1,4940	1,4907	1,4864	1,4929
	1,4864	1,4947	1,4904	1,4879	1,4922
	1,4841	1,4935	1,494	1,4864	1,4920
	1,4889	1,4943	1,4909	1,4908	1,4962
	1,4849	1,4964	1,4869	1,4884	1,4970
	1,4847	1,4931	1,4894	1,4856	1,4893
	1,4872	1,4948	1,4881	1,4854	1,4911
průměr	1,4877	1,4940	1,4905	1,4876	1,4939
SD	0,0026	0,0013	0,0023	0,0017	0,0028

Tab. 14 Výsledky měření pravé hustoty d (g/ml) v plynovém pyknometru u granulátu PS SSG

m (g)	0,2850	0,2746	0,2836	0,2824	0,2898
d (g/ml)	1,4795	1,4928	1,4947	1,4925	1,4964
	1,4814	1,4931	1,499	1,4885	1,4931
	1,4844	1,4939	1,4939	1,4941	1,4947
	1,4834	1,4932	1,4945	1,4893	1,4936
	1,4775	1,4909	1,4954	1,491	1,4939
	1,4795	1,4947	1,4936	1,4915	1,4938
	1,4816	1,4923	1,4969	1,4938	1,4912
	1,4819	1,4927	1,4993	1,4969	1,4935
	1,4822	1,4941	1,4955	1,4961	1,4929
	1,4786	1,4942	1,494	1,4929	1,4955
průměr	1,4810	1,4932	1,4957	1,4927	1,4939
SD	0,0021	0,0011	0,0020	0,0026	0,0014

Tab. 15 Výsledky měření pravé hustoty d (g/ml) v plynovém pyknometru u granulátu CS SSG

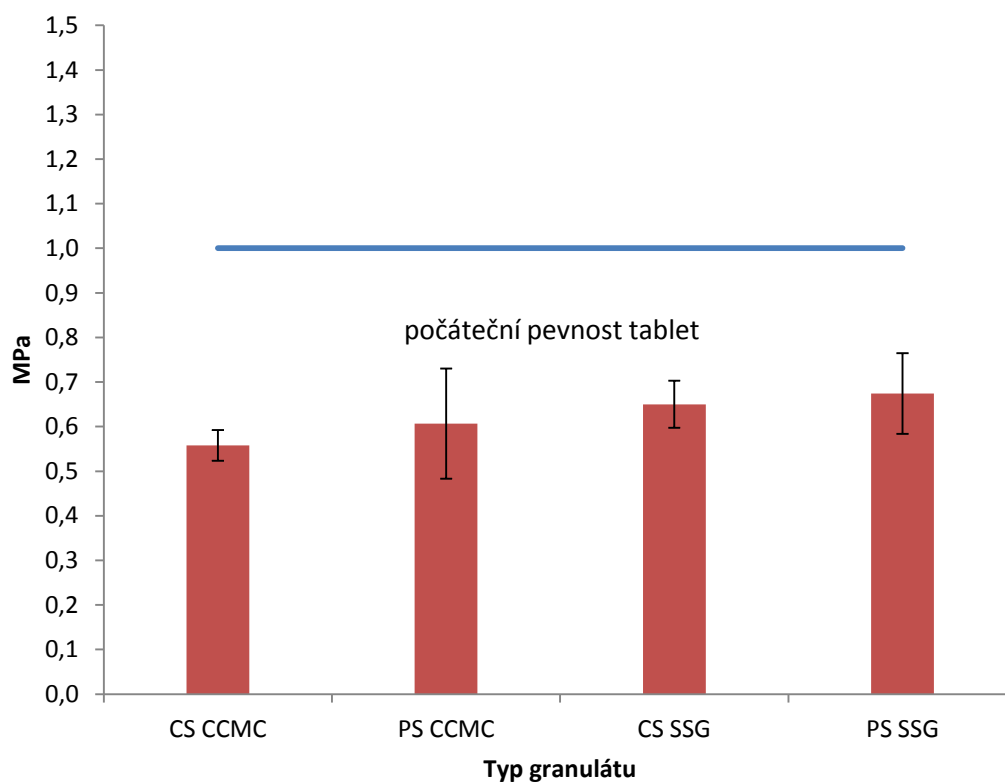
m (g)	0,3180	0,3384	0,3240	0,3343	0,3473
d (g/ml)	1,4716	1,4603	1,4608	1,4600	1,4640
	1,4731	1,4657	1,4603	1,4622	1,4625
	1,4733	1,4627	1,4601	1,4591	1,4628
	1,4730	1,4622	1,4603	1,4612	1,4617
	1,4759	1,4639	1,4601	1,4618	1,4632
	1,4762	1,4648	1,4612	1,4608	1,4611
	1,4737	1,4625	1,4637	1,4599	1,4624
	1,4725	1,4648	1,4601	1,4612	1,4643
	1,4733	1,4644	1,4624	1,4610	1,4600
	1,4739	1,4641	1,4617	1,4610	1,4605
průměr	1,4737	1,4611	1,4611	1,4608	1,4623
SD	0,0013	0,0015	0,0011	0,0009	0,0014

Tab. 16 Porozita ε (%) granulátů

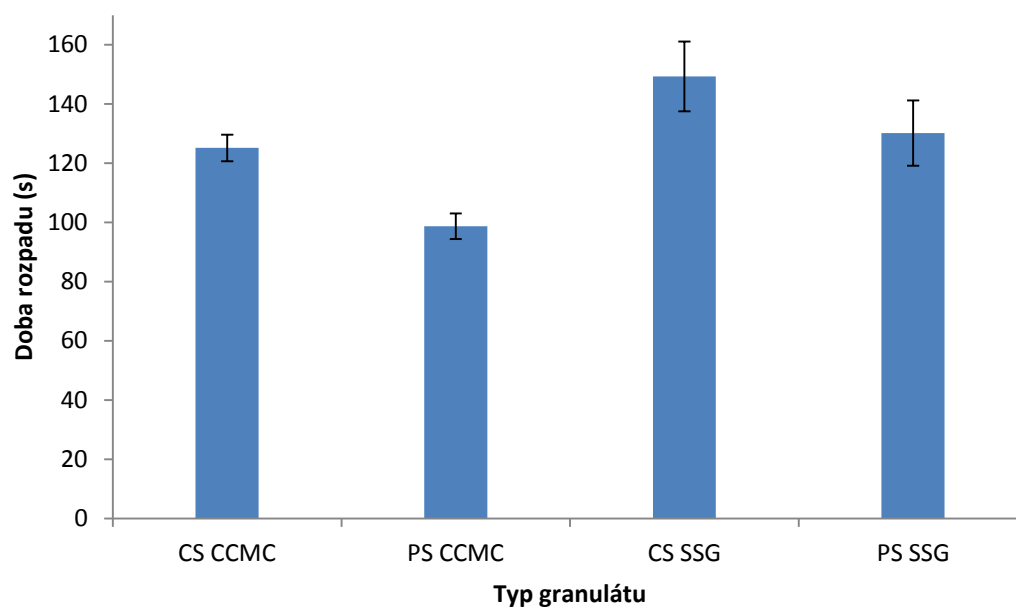
	PS CCMC	PS SSG	CS CCMC	CS SSG
průměr ε (%)	76,4	79,7	78,6	76,6
SD	0,06	0,08	0,05	0,08

Tab. 17 Souhrn vlastností tablet

Parametr	CS CCMC	PS CCMC	CS SSG	PS SSG
Výška (mm)	2,29	1,98	2,21	2,08
Průměr (mm)	6,98	6,95	6,96	6,95
Drťicí síla (N)	14,00	13,10	15,70	15,30
Lisovací síla (kN)	4	10	7	4
Radiální pevnost (MPa)	0,56	0,61	0,65	0,67
Doba rozpadu (sec)	125,17	98,67	149,33	130,17



Obr. 12: Závislost poklesu pevnosti tablet na typu granulátu



Obr. 13: Závislost doby rozpadu tablet na typu granulátu

Tab. 18 Výsledky analýzy rozptylu (ANOVA) pro hodnocení vlivu druhu škrobu a rozvolňovadla na rozpad tablet

<i>Zdroj variability</i>	<i>SS</i>	<i>Rozdíl</i>	<i>MS</i>	<i>F</i>	<i>Hodnota P</i>	<i>F krit</i>
Škrob	3128,17	1	3128,17	41,76	$2,6 \cdot 10^{-06}$	4,35124
Rozvolňovadlo	4648,17	1	4648,17	62,04	$1,5 \cdot 10^{-07}$	4,35124
Interakce	80,67	1	80,67	1,08	0,31	4,35124
Mezi	1498,33	20	74,92			
Celkem	9355,33	23				

Tab. 19 Výsledky analýzy rozptylu (ANOVA) pro hodnocení vlivu druhu škrobu a rozvolňovadla na pevnost tablet

<i>Zdroj variability</i>	<i>SS</i>	<i>Rozdíl</i>	<i>MS</i>	<i>F</i>	<i>Hodnota P</i>	<i>F krit</i>
Škrob	0,0017	1	0,0017	0,25	0,62	4,11317
Rozvolňovadlo	0,0634	1	0,0634	9,27	$4,3 \cdot 10^{-03}$	4,11317
Interakce	0,0135	1	0,0135	1,97	0,17	4,11317
Mezi	0,2463	36	0,0068			
Celkem	0,3250	39				

9. Diskuse

Perorální tablety dispergovatelné v ústech se definují jako neobalené tablety, které se po podání do dutiny ústní rozpouští do 3 minut za vzniku roztoku či suspenze před jejich spolknutím. Využívají se především u pacientů trpících dysfagií, a kdy není vhodná tekutina na zapití. Mezi farmakoterapeutické výhody řadíme rychlý nástup účinku, vyšší biologickou dostupnost léku, zlepšení compliance pacientů aj. Tableta se rozpadá v ústech za současného uvolňování účinné látky, která se resorbuje již v ústní dutině nebo v pregastrické části zažívacího traktu a rychleji přestupuje přes sliznici do krve. Takové léčivo se nemetabolizuje při prvním průchodu játry, což je velkou výhodou pro léčiva, jež významně podléhají jaternímu metabolismu za vzniku toxických metabolitů.³⁰

Metodou fluidní granulace byly připraveny čtyři granuláty, které jsem si označila kódy podle typu použitého škrobu – bramborový nebo kukuřičný a typu použitého rozvolňovadla – kroskarmelosa nebo sodná sůl glykolátu škrobu. Jako pojivo byl použit jednotně povidon (10% vodný roztok). Koncentrace rozvolňovadla i podíly složek byly u všech granulátů stejné. Byly studovány sypané vlastnosti granulátů a jejich hustota a porozita pomocí heliové pyknometrie. K části granulátu byl přidán stearan hořečnatý a byly vylisovány tablety, jejichž vlastnosti byly sledovány pomocí lékopisných metod.

Experimentální práce byla zrealizována při laboratorní teplotě 21 ± 2 °C a relativní vlhkosti vzduchu 27 ± 1 %.

9.1. Hodnocení sypaných vlastností

Při přípravě granulátu fluidní granulací je obsah vlhkosti kontrolován teplotou procházejícího vzduchu. Sušením se vzduch ochlazuje, dokud materiál nemá požadované vlastnosti, poté se začíná teplota vzduchu postupně zvyšovat, což je měřitelné na výstupu z granulátoru.³¹ Určitá zbytková vlhkost však zůstává a může ovlivňovat vlastnosti produktu a jeho stabilitu. Obsah vlhkosti ve vzorcích granulátů jsem zjistila pomocí sušících vah při teplotě 65 °C po dobu 15 minut. Obsah vlhkosti (%) v připravených granulátech je uveden v tabulce č. 1. Vlhkost se u granulátů s bramborovým škrobem (PS) a kukuřičným škrobem s kroskarmelosou (CS CCMC)

pohybovala v rozmezí cca 7-8 %, což odpovídá optimálnímu rozmezí. Vyšší vlhkost (více než 8 %) byla zjištěna u kukuřičného škrobu (CS) se sodnou solí glykolátu.

Distribuci velikosti částic jsem zjistila metodou síťové analýzy za použití sítí o velikosti ok 80 μm , 125 μm , 200 μm , 300 μm , 400 μm , 500 μm , 630 μm a 710 μm . Postupovala jsem v souladu s pokyny ČL. Výsledky jsou pro jednotlivé granuláty shrnuty v tabulkách č. 2-5 a na obrázcích č. 8-11, kde jsou zaznamenány distribuční a kumulativní četnosti částic.

Je zřejmé, že rovnoměrnější distribuce byla zaznamenána u obou granulátů připravených z PS oproti CS, kde měly vyšší zastoupení menší částice (vyšší podíl prachového podílu). To svědčí o horší kvalitě produktu z pohledu jeho dalšího zpracování. V této práci byly oba škroby granulovány za stejných podmínek. K dosažení optimálního granulátu by pravděpodobně bylo potřeba změnit podmínky granulace. Největší zastoupení u PS CCMC měly frakce v rozmezí 125-300 μm (cca 20 %). Pro PS SSG byl zjištěn největší podíl částic ve frakcích zachycených na sítích 300 μm a 400 μm (cca 23-25 %). Střední velikost částic x_{50} , zjištěný z logaritmicke-pravděpodobnostní sítě byl pro PS CCMC 180 μm , pro PS SSG 250 μm .

Jak již bylo zmíněno, u granulátu na bázi kukuřičného škrobu (CS) bylo vyšší zastoupení menších frakcí, což ilustrují obrázky č. 10-11. U CS CCMC měla největší zastoupení frakce 125 μm , což tvořilo 33,55 % částic, zjištěná střední velikost částic x_{50} byla 90 μm . Pro CS SSG bylo největší zastoupení u frakce 125 μm , které tvořilo 33,2 %. Tomu odpovídá také určená střední velikost částic x_{50} 80 μm .

Sypné vlastnosti jsou důležité pro zpracování partikulárních materiálů. Jednou z nejpoužívanějších metod hodnocení sypnosti je sledování rychlosti průtoku definovaného množství materiálu otvorem násypky.³² Měřila jsem čas, za který se prosype 50,0 g vzorku a vyjádřila jsem rychlost sypání v g/s. Rychlost sypání je významně ovlivněna tvarem násypky a průměrem použitého otvoru.³² Ve své práci jsem použila kónickou nerezovou násypku o objemu 200 ml s kruhovým otvorem o průměru 10 mm. Výsledky rychlosti sypání jsou uvedeny v tabulce č. 6.

Granulát připravený z bramborového škrobu se otvorem 10 mm sypal bez poruch, zjištěná rychlost sypání se pohybovala v rozmezí 4,27-4,30 g/s. Naopak granulát připravený z kukuřičného škrobu se standardním otvorem 10 mm nesypal. Pro hodnocení jsem použila otvor o průměru 15 mm, což rychlost sypání zvyšuje.³²

Pro kukuřičný škrob se sodnou solí glykolátu byla rychlost sypání větší (13,03 g/s) oproti rozvolňovadlu CCMC (9,89 g/s).

Mezi důležité vlastnosti práškových materiálů patří sypná hustota. Sypnou hustotu jsem měřila ve volumetru v souladu s pokyny ČL.³³ Výsledky jsou zaznamenány v tabulce č. 7. Zjištěné hodnoty se u všech granulátů pohybovaly v rozmezí 0,3216 - 0,3802 g/ml. Sypnou hustotu lze určit i měřením v odměrném válci. Hodnoty jsou uvedeny v tabulce č. 8. Porovnáním sypných hustot u obou metod byla nižší při měření v odměrném válci (0,3024 - 0,3530 g/ml) než ve volumetru. Ve válci může hustota být více ovlivněna technikou plnění než ve volumetru, kde prochází na počátku sítkem rozvolňujícím shluky a poté se materiál rovnoměrně odráží od přepážek uvnitř hranolu. Po zjištění setřesného objemu po 1250 sklepnutích v odměrném válci se vypočítala setřesná hustota dle rovnice č. 2.

Výsledky měření sypného a setřesného objemu jsem poté použila pro výpočet indexu stlačitelnosti (CI) a Hausnerova poměru (HR). Index stlačitelnosti se pohyboval pro všechny granuláty v rozmezí 18,14-24,23 %, což odpovídá přiměřenému až průměrnému toku prášku, Hausnerův poměr (1,22-1,32) souhlasí s rozmezím daným ČL jako tok přiměřený až průměrný.³² V tabulkách č. 7-10 jsou uvedeny průměrné hodnoty sypné a setřesné hustoty, včetně směrodatné odchylky, hodnoty indexu stlačitelnosti a Hausnerova poměru.

Rozdíl sypné a setřesné hustoty vypovídá o lisovatelnosti tablet. Při pohledu na výsledky v tabulce č. 8 a 9 je zřejmé, že rozdíly mezi sypnou a setřesnou hustotou byly přiměřené pro granuláty PS SSG, CS CCMC a CS SSG. Naopak pro granulát PS CCMC byl zjištěn nejvyšší nárůst hustoty při sklepávání. Tomu odpovídá hodnota indexu stlačitelnosti (CI) 24,23 %. Přesto hodnota CI je v rozmezí dobré lisovatelnosti.³²

Sypné vlastnosti se tradičně hodnotí také podle hodnoty sypného úhlu (AOR). Pro stanovení AOR jsem použila prototyp zařízení, které umožňuje prášek rovnoměrně vrstvit na vrstvu téhož materiálu v kruhové misce s okrajem. Tento postup je obecně doporučován.³⁴ Sypný úhel jsem následně zjistila podle rovnice č. 5 z výšky a základny vytvořeného kužele jako tangens úhlu kuželu k základně. Výsledky jsou dokumentovány v tabulce č. 11. Granulát připravený z bramborového

škrobu (PS) se standardním otvorem kónické násypky (průměr 10 mm) sypal bez obtíží (viz též komentář výše). Hodnoty sypného úhlu cca 39° odpovídají dle lékopisu přiměřeným tokovým vlastnostem. Granulát z kukuřičného škrobu (CS) se 10 mm otvorem nesypal. Proto jsem použila pro hodnocení otvor násypky 15 mm, kde sypný úhel pro CS CCMC byl cca 38° a pro CS SSG cca 36°, což odpovídá dobrým až přiměřeným tokovým vlastnostem.³² Při pomalém postupném vrstvení partikulárního materiálu se vytváří přirozený úhel sklonu, který není ovlivněn velikostí otvoru násypky.

Jednou z důležitých charakteristik prášků a granulátů je jejich porozita; reálné prášky dosahují hodnoty porozity v rozsahu 10-90 %.²⁸ Pro určení porozity jsem zjistila pravou hustotu materiálu pomocí plynové (heliové) pyknometrie. Před vlastním měřením byl materiál vysušen na sušících vahách. Výsledky měření granulátů shrnují tabulky č. 12-15. Porozitu práškového lože ε (%) pro sledované granuláty jsem vypočítala ze získaných dat sypné hustoty d_c (g/ml) měřené v odměrném válci a hustoty částic d (g/ml) podle rovnice č. 6.²⁸ Porozita připravených granulátů (tab. 16) byla srovnatelná v rozmezí cca 76-80 %. Ve dvojici příslušného škrobu byla porozita vždy vyšší pro granulát s větším středním rozměrem x_{50} .

9.2. Hodnocení vlastností tablet

Vylisovala jsem tablety o průměru 7 mm a hmotnosti 0,1 g. Lisovací síla byla zvolena tak, aby počáteční pevnost po lisování byla 1 MPa. Pro výpočet pevnosti tablet v tahu (rovnice č. 7) jsem pomocí Schleunigerova přístroje zjistila výšku, průměr a drtící sílu tablet. Přehled vlastností tablet je uveden v tabulce č. 17.

Porovnávala jsem vliv typu škrobu a rozvolňovadla na pevnost a rozpad tablet. Díky lisování každého granulátu jinou lisovací silou v rozmezí 4 – 10 kN (viz tab. 17) jsem hodnotila vliv rozvolňovadla na pokles pevnosti tablet. Výsledky ilustruje obrázek č. 12, v němž je počáteční pevnost 1 MPa vyznačena. Přídavek rozvolňovadla pevnost tablet snižuje díky schopnosti vytvořit ve výlisku kapilární kanálky, kterými proniká voda, která omezuje fyzikálně vazebné síly.³⁵

Rozpad tablet jsem hodnotila košíčkovou metodou v souladu s pokyny lékopisu.²⁹ Hodnoty jsou zaznamenány v tabulce č. 17 a na obrázku č. 13. U tablet

připravených ze všech druhů granulátů jsem zaznamenala rozpad do 3 minut. Z tohoto pohledu všechny tablety vyhovují požadavku lékopisu. Pro orálně dispergovatelné tablety se však upřednostňuje mnohem kratší doba rozpadu, protože tableta se musí rozpadnout v ústech co nejrychleji. V tomto kontextu se nejrychleji rozpadly tablety připravené z granulátu PS CCMC ($98,67 \text{ s} \pm 4,32 \text{ s}$) a to i přesto, že byly lisovány nejvyšší lisovací silou 10 kN. Vyšší lisovací síla obvykle pevnost tablet zvyšuje a dobu rozpadu zpomaluje.³⁶

Pro vyhodnocení významnosti vlivu druhu škrobu a rozvolňovadla na dobu rozpadu a pevnost tablet jsem použila dvoufaktorovou analýzu rozptylu (ANOVA). Výsledky jsou uvedeny v tabulkách č. 18 a 19. Byl prokázán významný vliv ($p \leq 0,01$) typu škrobu a také typu rozvolňovadla na rozpad tablet, zatímco pevnost tablet byla významně ($p \leq 0,01$) ovlivněna pouze typem rozvolňovadla.

10. Závěry

Výsledky této experimentální rigorózní práce dovolují formulovat následující závěry:

- Obsah vlhkosti v granulátu se pohyboval v rozmezí 7,10-7,55 %; nejvyšší vlhkost 8,30 % byla zjištěna u kukuřičného škrobu s přidavkem sodné soli glykolátu (CS SSG).
- Výsledky sítové analýzy ukázaly rovnoměrnější distribuci velikosti částic u obou granulátů připravených z bramborového škrobu oproti granulátu připraveného z kukuřičného škrobu (CS). Granulát na bázi kukuřičného škrobu (CS) měl vyšší zastoupení menších frakcí (prachového podílu).
- Byla zjištěna střední velikost částic x_{50} pro PS CCMC 180 μm , pro PS SSG 250 μm , pro CS CCMC 90 μm , pro CS SSG x_{50} 80 μm .
- Pro granulát z bramborového škrobu (bez ohledu na přidané rozvolňovadlo) byla zaznamenána hmotnostní rychlost sypání otvorem násypky o průměru 10 mm 4,3 g/s. Granulát připravený z kukuřičného škrobu se tímto standardním testovacím otvorem nesypal. Při použití otvoru 15 mm byla pozorována vyšší rychlost sypání 13,03 g/s pro granulát se sodnou solí glykolátu škrobu (CS SSG).
- Pro studované granuláty je Hausnerův poměr 1,22-1,32, což odpovídá přiměřenému až průměrnému toku granulátu. Index stlačitelnosti CI leží v rozmezí 18,14-24,23 %; pro PS CCMC 24,23 %, což vyhovuje rozmezí dobré lisovatelnosti dle ČL.
- Sypný úhel granulátů připravených z bramborového škrobu, byl cca 39°, což odpovídá přiměřeným tokovým vlastnostem. Sypný úhel granulátů připravených z kukuřičného škrobu CS CCMC byl 38° a pro CS SSG cca 36°, což odpovídá rozmezí dobré až přiměřené tokové vlastnosti.
- Porozita granulátů byla v rozmezí 76-80 %, nejvyšší byla u bramborového škrobu se sodnou solí glykolátu (PS SSG) s nejnižší sypnou hustotou, nejnižší porozita 76 % byla naměřena pro bramborový škrob s kroskarmelosou PS CCMC.

- Přídavek rozvolňovadla snižuje pevnost tablet od počáteční hodnoty 1 MPa nastavenou pomocí volby lisovací síly. Nejmenší pokles byl pozorován u PS SSG.
- Rozpad byl u všech tablet do 3 minut, nejrychleji (98,67 s) se rozpadly tablety připravené z granulátu PS CCMC.
- S využitím dvoufaktorové analýzy rozptylu (ANOVA) byl prokázán významný vliv ($p \leq 0,01$) druhu škrobu a rozvolňovadla na rozpad tablet. Pevnost tablet byla významně ($p \leq 0,01$) ovlivněna pouze typem rozvolňovadla.

11. Použitá literatura

- ¹ Český lékopis 2009., Doplněk 2014. *Obecné články: Tabulettae* Praha: Grada Publishing, 2014. CD-ROM. s. 917.
- ² AUSGBURGER, L. L., HOAG, S.W.: *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*. 3. Vyd., 2008. New York, NY: Informa Healthcare USA, 468 s., ISBN 978-0-8493-9015-9. MORETON, R.C.: *Disintegrants in tableting*. s. 217-249.
- ³ REMINGTON, J. P., BERINGER, P.: *Remington: The science and practice of pharmacy*. 21th Ed., 2006. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2393 s., ISBN 0-7817-4673-6. POON, C. Y.: *Pharmaceutical manufacturing*. s. 893.
- ⁴ KADLEC, P., MELZUCH, K., VOLDŘICH, M. a kol.: *Co byste měli vědět o výrobě potravin: technologie potravin*. 2009. Ostrava: KEY Publishing s.r.o, 536 s., ISBN 978-80-7418-051-4.
- ⁵ DUDÁŠ, F a kol.: *Skladování a zpracování rostlinných výrobků*. 1981. Praha: Státní zemědělské nakladatelství v Praze, 383 s., ISBN 07-083-81.
- ⁶ MARTIN, R., et al.: *Teaching science for all children: An inquiry approach*. 5 vyd. 2014. Harlow: Pearson. 640 s. ISBN10 1-292-04180-3.
- ⁷ POSPIECH, M., TREMLOVÁ, B., PETRÁŠOVÁ, M., JAVŮRKOVÁ, Z.: *Skladba a struktura potravin*. 2014. Brno: Veterinární a farmaceutická univerzita Brno, s. 6-9, ISBN 978-80-7305-695-7.
- ⁸ OŠŤÁDALOVÁ, M., POKORNÁ, J.: *Hygiena a technologie brambor, škrobu, luštěnin, olejnatých semen a tuků*. 2014. Brno: Veterinární a farmaceutická univerzita Brno, s. 38-42, ISBN 978-80-7305-710-7.
- ⁹ ODSTRČIL, J., ODSTRČILOVÁ, M.: *Chemie potravin*. 2006. Brno: Národní centrum ošetrovatelství, s. 83-84, ISBN 80-7013-435-6.
- ¹⁰ PARK, H., HAN, S., HAN, G.: Application of Retrogradation-retartion Technology to Korean Rice Cake, Garadduk Made from Non-waxy Rice. *Food Science and Technology Research*., 2012, **18** (3): s. 371-374. ISSN 1344-6606.
- ¹¹ NARPINDER, S., JASPREET, S., LOVEDEEP, K., NAVDEEP, S. S., BALMEET, S. G.: Morphological, thermal and rheological properties of starches from different botanical sources. *Food Chemistry*. 2003, **81**: s. 219–231. ISSN 0308-8146.

- ¹² ŠÍCHO, V.: *Potravinářská biochemie*. 2. vyd., 1981. Praha: SNTL, 360 s., ISBN 04-815-81.
- ¹³ CHAMY, R., ROSENKRANZ, F. : *Biodegradation- Life of Science*, 2013. Rijeka: InTech 378 s., ISBN 978-953-51-1154-2. GHANBARZADEH, B., ALMASI, H.: 6. *Biodegradable Polymers*, s. 141-185.
- ¹⁴ ROWE, R. C., SHESKEY, P. J., QUINN, M. E. : *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 6.vyd., 2009. London: Pharmaceutical Press and the American Pharmacists Association , 917 s., ISBN 978 0 85369 792 3 (UK) ISBN 978 1 58212 135 2 (USA). HÄUSLER, O.: *Starch*. s. 685-691.
- ¹⁵ ROJAS, J., URIBE, Y., ZULUAGA, A.: Powder and compaction characteristics of pregelatinized starches. *Pharmazie*, 2012, **67** (6): s. 513-517, ISSN 0031-7144.
- ¹⁶ CELIK, M.: *Pharmaceutical powder compaction technology*, 2.vyd., 2011. New York: Informa Healthcare USA, Inc., 344 s., ISBN 978-142-0089-172. BOLHUIS, G. K., DE WAARD, H.: *Compaction properties of directly compressible materials*. s. 159-164.
- ¹⁷ ROWE, R. C., SHESKEY, P. J., QUINN, M. E. : *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 6.vyd., 2006. London: Pharmaceutical Press and the American Pharmacists Association , 917 s., ISBN 978 0 85369 792 3 (UK) ISBN 978 1 58212 135 2 (USA). KIBBE, AH.: *Starch, Pregelatinized*. s. 691-694.
- ¹⁸ SEILEROVÁ, L., BRUSOVÁ, H., KRATOCHVÍL, B. : Polymorfy a jiné pevné formy farmaceutických pomocných látek. *Chem. Listy*, 2011, **105**: s. 438-444. ISSN 0009-2770.
- ¹⁹ BAUER, K. H., FRÖMMING, K., FÜHRER, C.: *Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie: Mit einer Einführung in die Biopharmazie*. 7th Ed., 2002. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 504 s., ISBN 3-8047-1825-6.
- ²⁰ SHINDE, N., ALOORKAR, N., KULKARNI, A., BANGAR, B., SULAKE, S., KUMBHAR, P.: Recent Advances in Granulation Techniques, *Asian J. Res. Pharm. Sci.* , 2014; **4** (1): s. 38-47. ISSN 2231–5659.
- ²¹ SRIVASTAVA, S., MISHRA, G.: Fluid Bed Technology: Overview and Parameters for Process Selection., *IJPSDR*, 2010, **2** (4): s. 236-246. ISSN 0975-248X.

- ²² KREJZOVÁ, E., BĚLOHLAV, Z.: *Maskování chutí účinných látek u orálně dispergovatelných tablet*. Chem. Listy, 2014, **108**: s. 17-24. ISSN 0009-2770.
- ²³ KOMÁREK, P., RABIŠKOVÁ, M. a kol.: *Technologie léků: galenika.3., přeprac. a dopl. vyd.* 2006. Praha: Galén, 399 s., ISBN 80-7262-423-7. CHALABALA, M., RABIŠKOVÁ, M., CHALUPOVÁ, Z., MASTEIKOVÁ, R., VÍTKOVÁ, M., GLEICH, S., WIRTH, Z.: *Léky jako aplikační systémy*. s. 191-311.
- ²⁴ REMINGTON, J. P., BERINGER, P.: *Remington: The science and practice of pharmacy*. 21th Ed., 2006. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2393 s., ISBN 0-7817-4673-6. POON, C. Y.: *Pharmaceutical manufacturing*. s. 899-905.
- ²⁵ PARIKH, D. M.: *Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology*. 2.vyd. Ed., 2005. Boca Raton, Florida, USA: Taylor & Francis Group, 614 s., ISBN 978-0-8247-2647-8. WONG, T. W., CHEONG, W. S., HENG, P. W. S.: *Melt Granulation and Pelletization*, s. 385-406.
- ²⁶ PARIKH, D. M.: *Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology*. 2.vyd. Ed., 2005. Boca Raton, Florida, USA: Taylor & Francis Group, 614 s., ISBN 978-0-8247-2647-8. CELIK, M., WENDEL, S.C.: *Spray Drying and Pharmaceutical Applications*, s. 129-157.
- ²⁷ Český lékopis 2009., Doplněk 2014. 2.9.38 *Odhad distribuce velikosti částic analytickým proséváním* Praha: Grada Publishing, 2014. CD-ROM. s. 420 – 423.
- ²⁸ GHOSH, T. K., JASTI, B. R. (Eds): *Theory and Practise of Contemporary Pharmaceutics*. 2005. Boca Raton: CRC Press, ISBN 0-415-28863-0. JAMBHEKAR, S. S.: 5. *Micromeritis and Rheology*, Kapitola C. Properties of Powders, s. 146-148.
- ²⁹ Český lékopis 2009., Doplněk 2014. 2.9.1 *Zkouška rozpadavosti tablet a tobolek* Praha: Grada Publishing, 2014. CD-ROM. s. 351-353.
- ³⁰ SWARBRICK, J.: *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. 3.vyd., 2006. USA: Informa Healthcare, 5536 s., ISBN 978-0-8493-9394-5. AGARWAL, V., KOTHARI, B. H., MOE, D. V., KHANKARI, R. K.: *Drug delivery: Fast-dissolve Systems*, s. 1104–1114.
- ³¹ KOMÁREK, P., RABIŠKOVÁ, M. a kol.: *Technologie léků: galenika.3., přeprac. a dopl. vyd.* 2006. Praha: Galén, 399 s., ISBN 80-7262-423-7. CHALABALA, M.,

RABIŠKOVÁ, M., PEŠÁK, M., MASTEIKOVÁ, R., ŠOLC, J., ŠRÁMEK, D.: *Základní operace a všeobecné postupy v technologii léků*. s. 83-120.

³²Český lékopis 2009, Doplněk 2014. 2.9.36 *Tok prášků* Praha: Grada Publishing, 2014. CD-ROM. s. 415- 418.

³³ Český lékopis 2009., Doplněk 2014. 2.9.34 *Sypná hustota a setřesná hustota prášků* Praha: Grada Publishing, 2014. CD-ROM. s. 412 – 413.

³⁴ SARRAGUCA, M. C., CRUZ, A. V., SOARES, S. O., AMARAL, H. R., COSTA, P. C., LOPES, J. A.: Determination of flow properties of pharmaceutical powders by near infrared spectroscopy. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis.*, 2010, **52**: s. 484-492, ISSN 0731-7085.

³⁵ KOMÁREK, P., RABIŠKOVÁ, M. a kol.: *Technologie léků: galenika.3.*, přeprac. a dopl. vyd. 2006. Praha: Galén, 399 s., ISBN 80-7262-423-7. CHALABALA, M., RABIŠKOVÁ, M., CHALUPOVÁ, Z., MASTEIKOVÁ, R.: *Farmaceutické pomocné látky*. s. 121-159.

³⁶ CORÁ, L. A., FONSECA, P. R., AMÉRICO, M. F., OLIVEIRA, R. B., BAFFA, O., MIRANDA, J. R.: Influence of compression forces on tablets disintegration by AC Biosusceptometry. *Eur J Pharm Biopharm.* 2008, **69**: s. 372-379. ISSN 0939-6411.